

ДНЕВНИК

КАЗАНСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ШКОЛЫ

ВЫПУСК

№ 11

Казань, 2013

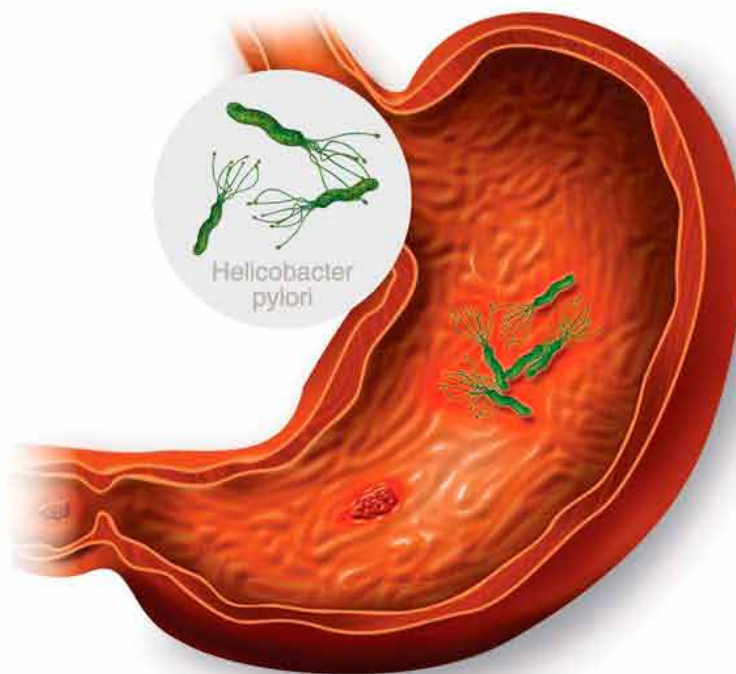


МАКМИРОР

незаменим,
когда желудок уязвим

(нифурател)

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки



Основной причиной развития хронических гастритов и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки является *H.pylori*

- эффективная эрадикация *H.pylori* (особенно метронидазол-устойчивых штаммов)¹
- рекомендован в Первой линии антихеликобактерной терапии²
- безопасный клинический профиль³



Регистрационный номер: П № 015307/01

1. Тройная нифурател-содержащая антихеликобактерная терапия 1-й линии у детей. А.А. Нижевич, В.У. Сатаев, Э.Н. Ахмадеева, А.Г. Арзамасцев, 2007, BlackwellPublishingLtd, Helicobacter 12: 132-135.
2. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2010, №5. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *H.pylori* заболеваний (ЧЕТВЕРТОЕ МОСКОВСКОЕ СОГЛАШЕНИЕ) приняты X съездом НОГР 5 марта 2010 года.
3. Вопросы практической педиатрии, 2006, т.1, №4, с.130-133, С.Ю. Конаныхина, О.А. Сердюк. Инфекционные болезни, 2008, т.6, №3, С. Ю. Конаныхина, О.А. Сердюк.

Данная информация предназначена для врачей. Дополнительную информацию Вы можете получить в ЗАО «CSC Ltd»:

г. Москва, Каширское шоссе, д. 23, Дом ученых ОНЦ РАМН, 2-й этаж, к. А
Тел: (495) 324 9640, 324 9230; факс: (495) 324 5508, 324 9140

www.cscrussia.ru



реклама

CSC LTD
"Си Эс Си Лтд."

«ДНЕВНИК КАЗАНСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ШКОЛЫ»

Научно-практический журнал для специалистов в области медицины



Учредители: ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

ООО Медицинский издательский дом «Инициатива»

**Главный редактор: Сайфутдинов Рафик Галимзянович — д.м.н.,
профессор / rgsbancorp@mail.ru**

Редакционная коллегия: проф. Зыятдинов К.Ш. (Казань); Член-корр. РАМН Григорьев Е.Г. (Иркутск); член-корр. РАМН Маев И.В. (Москва); проф. Хатьков И.Е. (Москва); член-корр. РАМН Шестакова М.В. (Москва);

Редакционный совет: Абдрахманов Р.М. (Казань); Агеева Т.С. (Томск); Алексеев С.А. (Хабаровск); Аухадеев И.И. (Казань); Бектаева Р.Р. (Астана); Бордин Д.С. (Москва); Булашова О.В. (Казань); Власова Н.А. (Уфа); Волевач Л.В. (Уфа); Галявич А.С. (Казань); Гапонова Н.И. (Москва); Григорьева И.Н. (Новосибирск); Гриневич В.Б. (Санкт-Петербург); Дроздецкий С.И. (Нижний Новгород); Дронова Т.А. (Курск); Еремина Е.Ю. (Саранск); Загидуллин Н.Ш. (Уфа); Загидуллин Ш.З. (Уфа); Зборовская И.А. (Волгоград); Зиганшина Л.Е. (Казань); Зубков А.Ю. (Казань); Карпов А.М. (Казань); Качковский М.А. (Самара); Кашин С.В. (Ярославль); Козлов Л.А. (Казань); Козлова Н.М. (Иркутск); Котелевец С.М. (Карачаево-Черкесск); Красножен В.Н. (Казань); Куклин С.Г. (Иркутск); Ливзан М.А. (Омск); Максимов В.А. (Москва); Малков И.С. (Казань); Мартынов А.И. (Москва); Маянская С.Д. (Казань); Осадчук М.А. (Москва); Осипенко М.Ф. (Новосибирск); Ослопов В.Н. (Казань); Пальцев А.И. (Новосибирск); Песков А.Б. (Ульяновск); Плотникова Е.Ю. (Кемерово); Рахметова В.С. (Астана); Ребров А.П. (Саратов); Самсонов А.А. (Москва); Сарсенбаева А.С. (Челябинск); Сафина А.И. (Казань); Сигитова О.Н. (Казань); Симаненков В.И. (Санкт-Петербург); Ситдыкова М.Э. (Казань); Ткачев А.В. (Ростов-на-Дону); Ткаченко Е.И. (Санкт-Петербург); Успенский Ю.П. (Санкт-Петербург); Фассахов Р.С. (Казань); Фаткуллин И.Ф. (Казань); Хаертынова И.М. (Казань); Хатьков И.Е. (Москва); Хлынова О.В. (Пермь); Цуканов В.В. (Красноярск); Шарафеев А.З. (Казань); Шепеленко А.Ф. (Москва)

Издатель:

ООО Медицинский издательский дом «Инициатива»

Директор:

Екатерина Юрьевна Лобанова

Ekateri-lobanova@yandex.ru

Адрес редакции и издателя:

420012, РТ, г. Казань, ул. Щапова, 26,

офис 200 «Д», а/я 142

тел. (843) 267-60-96 (многоканальный)

www.dkmsc.ru

Журнал распространяется среди широкого круга практикующих врачей на специализированных выставках, тематических мероприятиях, в профильных лечебно-профилактических учреждениях путем адресной доставки и подписки.

Все рекламируемые в данном издании лекарственные препараты, изделия медицинского назначения и медицинское оборудование имеют соответствующие регистрационные удостоверения и сертификаты соответствия

Любое использование материалов без разрешения редакции запрещено. За содержание рекламы редакция ответственности не несет. Издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-54105 от 08.05.2013 г.

ISSN 2308-2038 (print)

ISSN 2309-9348 (online)

Отпечатано в типографии:

«Центр оперативной печати»,

ул. Х. Такташа, д. 105

Дата подписания в печать: 29.10.2013

Дата выхода: 05.11.2013

Периодичность: выходит ежеквартально

Тираж 2000 экз.

Подписной индекс в каталоге «Роспечать» — 25188

16+

Содержание

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Е.Л. ИВАНОВА, А.С. САРСЕНБАЕВА, Д.С. СТАШКЕВИЧ, Н.З. ЖАМАЛДИНОВА Полиморфизм генов цитокинов IL-1Ra, IL-1b, IL-4, TNFa и изменения микробного спектра кишечника у больных синдромом раздраженного кишечника.....	6
Д.С. БОРДИН, Л.Д. ФИРСОВА Изжога и психический статус больного.....	10
С.И. ЗВЕРЕВА, Е.Ю. ЕРЕМИНА Кардиальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Фрагмент исследования МЭГРЕ по г. Саранску.....	14
В.А. НЕРОНОВ, В.А. МАКСИМОВ, А.Л. ЧЕРНЫШЕВ, Е.Е. ШЕЛЕМОВ, Г.Г. ЕВСТИГНЕЕВА Нарушение внешнесекреторной функции печени у больных, перенесших холецистэктомию.....	23
А.В. ГЕРАСИМЕНКО, Е.Ю. ЕРЕМИНА, И.В. ГЕРАСИМЕНКО, О.В. ЧЕРНОВА Особенности лекарственного поражения печени у беременных.....	28
Э.В. ТРИФОНОВА, Т.В. САЙФУТДИНОВА, Р.Г. САЙФУТДИНОВ Отличие клиники ЖКБ у мужчин и женщин.....	33
Ю.П. УСПЕНСКИЙ, Н.В. БАРЫШНИКОВА, О.Ю. ОРЛОВ, Л.Н. БЕЛОУСОВА, И.А. ЛОЕВА Дыхательный аммонийный тест в диагностике инфекции HELICOBACTER PYLORI: преимущества и недостатки.....	37
А.Ф. ГАРИПОВА, Р.Г. САЙФУТДИНОВ, Г.Р. ВАГАПОВА Гликемия и Холтер-ЭКГ больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.....	43
К.А. СВЕШНИКОВ, Д.Б. ЯКУШЕВ Возможности оптимизации проведения тромболитической терапии на этапе скорой помощи больным острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST.....	47
Н.И. ГАПОНОВА, В.Р. АБДРАХМАНОВ, Е.А. ЧУМАКОВА Артериальная гипертензия, осложненная гипертоническими кризами: частота выявления и особенности течения в Москве.....	51
Е.Ю. ПОНОМАРЕВА, Т.Г. СУХОВА, А.П. РЕБРОВ Инфекционный эндокардит: существуют ли возрастные особенности?.....	56
И.З. ГАЙДУКОВА, А.П. РЕБРОВ, Д.А. ПОДДУБНЫЙ Ремоделирование миокарда у пациентов с псориатическим артритом, взаимосвязь с факторами сердечно-сосудистого риска и активностью артрита.....	62
Ф.Ф. ТЕТЕНЕВ К истории формирования классификации недостаточности внешнего дыхания.....	69
Н.А. КАРОЛИ, А.В. ЦЫБУЛИНА, А.П. РЕБРОВ Качественная и количественная оценки одышки при различных заболеваниях.....	73
Т.С. АГЕЕВА, А.В. ДУБОДЕЛОВА, Н.Г. КРИВОНОГОВ Дополнительные возможности оптимизации дифференциальной диагностики бронхиальной астмы и ХОБЛ.....	78
В.Г. ШАКИРОВА, И.М. ХАЕРТЫНОВА Функциональное состояние иммунной системы у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом при различных формах тяжести	82

ОБЗОРЫ

Н.Ш. ЗАГИДУЛЛИН, Ш.З. ЗАГИДУЛЛИН Ривароксабан в профилактике венозных тромбозов.....	86
И.З. ГАЙДУКОВА, А. П. РЕБРОВ Особенности клинических исследований при воспалительных заболеваниях суставов	91

ЛЕКЦИИ

С.М. КОТЕЛЕВЕЦ Новая парадигма в понимании причины заболевания.....	96
М.А. ОСАДЧУК, М.М. ОСАДЧУК, К.С. СОЛОДЕНКОВА Антибиотикоассоциированная диарея как клиническая проблема.....	102

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Р.Г. САЙФУТДИНОВ, Э.В. ПАК, Р.Р. САЙФУТДИНОВ, Э.Ф. РУБАНОВА, А.А. ГАРИН, Д.А. СУСЛОВ, Т.Д. ИСХАКОВ, К.М. АБДРАШИТОВ, А.А. КУРШАКОВ, К.Ш. МАКАРИМОВА Некомпактный миокард (клиническое наблюдение).....	111
--	-----

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Р.Г. САЙФУТДИНОВ Мудров Матвей Яковлевич. Основоположник клинической медицины в России.....	115
---	-----

НЕКРОЛОГ

Памяти Анатолия Афанасьевича Ильченко.....	121
--	-----

МЕДИЦИНСКИЙ АССОРТИМЕНТ

С.Н. АВДЕЕВ, Г.Е. БАЙМАКАНОВА, П.А. ЗУБАИРОВА Эффективность терапии карбоцистеином при обострении хронической обструктивной болезни легких.....	122
---	-----

Content

CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

E.L. IVANOVA, A.S. SARSE NBAYEVA, D.S. STASHKEVICH, N.Z. ZHAMALDINOVA Cytokine gene polymorphism of IL- 1Ra, IL-1b, IL-4, TNFa and changing intestinal microbial spectrum of patients with irritable bowel syndrome.....	6
D.S. BORDIN, L.D. FIRSOVA Heartburn and mental status of the patient.....	10
S.I. ZVEREVA, E.YU. EREMINA Candial manifestation of a Gastro Esophageal Reflux Disease. Fragment of Research MEGRE (Saransk).....	14
V.A. NERONOV, V.A. MAKSIMOV, A.L. CHERNYSHEV, E.E. SHELEMOV, G.G. EVSTIGNEEVA Violation of the exocrine function of the liver in patients undergoing cholecystectomy.....	23
A.V. GERASIMENKO, E.YU. EREMINA, I.V. GERASIMENKO, O.V. CHERNOVA Characteristics of the drugs-induced liver injury in pregnancy.....	28
E.V. TRIFONOVA, T.V. SAIFUTDINOVA, R.G. SAIFUTDINOV Gender differences of the clinic of Gallstone disease.....	33
Y.P. USPENSKIY, N.V. BARYSHNIKOVA, O.Y. ORLOV, L.N. BELOUSOVA, I.A. LOEVA Breath ammonium test in diagnostic of HELICOBACTER PYLORI infection: advantages and shortcomings.....	37
A.F. GARIPOVA, R.G. SAYFUTDINOV, G.R. VAGAPOVA The glycemia and Holter-ECG at the patients IHD in combination with type 2 diabetes mellitus.....	43
K.A. SVESHNIKOV, D.B. YAKUSHEV Possibilities of optimization of thrombolytic therapy in emergency patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation.....	47
N.I. GAPONOVA, V.R. ABDRAKHMANOV, E.A. CHUMAKOVA Arterial hypertension complicated by hypertensive crises: the detection rate and characteristics of the course in Moscow.....	51
E.J. PONOMAREVA, T.G. SUHOVA, A.P. REBROV Infectious endocarditis: whether there are age features?.....	56
I.Z. GAYDUKOVA, A.P. REBROV, D.A. PODDUBNYI Cardiac remodeling in patients with psoriatic arthritis, the relationship with cardiovascular risk factors and arthritis activity.....	62
F.F. TETENEV To history of the external respiratory failure classification.....	69
N.A. KAROLI, A.V. TSYBULINA, A.P. REBROV Quantitative and qualitative estimates of short wind at various diseases.....	73
T.S. AGEEVA, A.V. DUBODELOVA, N.G. KRIVONOGOV Additional opportunities to optimize differential diagnostics of asthma and COPD.....	78
V.G. SHAKIROVA, I.M. KHAERTYNOVA The functional state of the immune system in patients with hemorrhagic fevers with renal syndrome in various forms of severity.....	82

REVIEW

N.SH. ZAGIDULLIN, SH.Z. ZAGIDULLIN Rivaroxaban in the prophylactics of the venous thromboembolisms.....	86
I.Z. GAYDUKOVA, A.P. REBROV Features of the clinical trials in inflammatory joint diseases.....	91

LECTURES

S.V. KOTELEVETS New paradigm in understanding of the cause of disease.....	96
M.A. OSADCHUK, M.M. OSADCHUK, K.S. SOLODENKOVA Antibiotic-associated diarrhea as a clinical problem.....	102

CINICAL CASE

R.G. SAIFUTDINOV, E.V. PAK, R.R. SAIFUTDINOV, E.F. RUBANOVA, A.A. GARIN, D.A. SUSLOV, T.D. ISCHACOV, K.M. ABDURUSHITOV, A.A. KURSHAKOV, K.SH. MAKARIMOVA Noncompact myocard (clinical observation).....	111
---	-----

MEDICINE HISTORY

R.G. SAIFUTDINOV Mudrov Matvei Yakovlevich. The founder of clinical medicine in Russia.....	115
---	-----

OBITUARY

In memory of Anatoly Afanasjevich Ilchenko.....	121
---	-----

MEDICAL ASSORTMENT

S.N. AVDEEV, G.E. BAYMAKANOVA, P.A. ZUBAIROVA Efficacy of carbocysteine in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.....	122
---	-----

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.34, 575

**Е.Л. ИВАНОВА, А.С. САРСЕНБАЕВА, Д.С. СТАШКЕВИЧ,
Н.З. ЖАМАЛДИНОВА**

Южно-Уральский государственный медицинский
университет, г. Челябинск
Челябинский государственный университет

Полиморфизм генов цитокинов IL-1Ra, IL-1b, IL-4, TNFa и изменения микробного спектра кишечника у больных синдромом раздраженного кишечника

Проведен анализ распределения аллелей и генотипов генов IL-1Ra, IL-1b, IL-4, TNFa у больных синдромом раздраженного кишечника с различными степенями дисбактериоза. Носительство гетерозиготного генотипа G/A -308 TNFa способствует развитию глубоких микробиологических нарушений в микрофлоре кишечника у больных синдромом раздраженного кишечника.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, дисбактериоз, полиморфизм генов цитокинов.

**E.L. IVANOVA, A.S. SARSENBAYEVA,
D.S. STASHKEVICH, N.Z. ZHAMALDINOVA**
South Ural State Medical University, Chelyabinsk
Chelyabinsk State University

Cytokine gene polymorphism of IL-1Ra, IL-1b, IL-4, TNFa and changing intestinal microbial spectrum of patients with irritable bowel syndrome

The analysis of the distribution of genotypes and alleles of genes IL-1Ra, IL-1b, IL-4, TNFa in patients with irritable bowel syndrome with varying degrees of dysbiosis is carried out. The carriage of the heterozygous genotype G/A -308 TNFa contributes to the development of deep disorders in the state of microbiological flora of the colon in patients with irritable bowel syndrome.

Key words: irritable bowel syndrome, dysbacteriosis, cytokine gene polymorphisms.

Контактное лицо:

Иванова Екатерина Леонидовна

ассистент кафедры госпитальной терапии №1

Южно-Уральского государственного медицинского университета

454048, г. Челябинск, ул. Блюхера, д.5а, кв. 40, тел. 8-963-475-20-88, e-mail: kate-future@mail.ru

Синдром раздраженного кишечника (СРК) входит в группу заболеваний, относящихся к функциональной патологии желудочно-кишечного тракта. СРК в настоящее время рассматривается как результат взаимодействия важных биологических и психосоциальных факторов. Долгое время первичное нарушение двигательной функции кишечника рассматривалось в качестве патофизиологи-

ческой основы СРК, однако выявить специфичные для СРК нарушения моторики не удалось. В настоящее время общепринятой является гипотеза о том, что СРК развивается не в результате нарушения кишечной моторики, а отражает расстройство регуляции между центральной нервной системой и автономной энтеральной нервной системой. По предположению В.Т. Ивашкина

и А.А. Шептулина СРК развивается при наличии у личности генетической предрасположенности и в ответствии сенсibiliзирующего фактора. В определенной социальной среде складывается определенный психологический тип, у которого происходит сбой в регуляции функций желудочно-кишечного тракта, нарушается висцеральная чувствительность и моторика кишечника [3].

Сегодняшние представления о патофизиологии СРК позволяют предположить, что в основе запуска или усиления патологического процесса лежит комбинация факторов – недостаточная или избыточная активация иммунной системы и дисбиоз кишечника.

Участие цитокинов в патофизиологических процессах при СРК подтверждают данные лабораторных исследований в виде снижения экспрессии иммунорегуляторных цитокинов и повышения экспрессии провоспалительных цитокинов [7].

В связи с тем, что продукция цитокинов находится под генетическим контролем, можно предположить, что генетические полиморфизмы определенных цитокинов могут выступать в качестве факторов, определяющих чувствительность индивида к развитию СРК и влияющих на вариабельность клинических проявлений заболевания.

В ряде работ установлены особенности распределения полиморфизма генов цитокинов у больных СРК по сравнению с практически здоровыми лицами [1], а также ассоциация VNTR полиморфизма в гене IL-1Ra с клинико-морфологическими вариантами, психопатологическими расстройствами у больных СРК [2].

Цель исследования — провести анализ распределения полиморфизма генов цитокинов IL-1Ra, IL-1b, IL-4, TNFα у больных СРК, установить характер распределения аллелей и генотипов генов основных цитокинов у больных синдромом раздраженного кишечника с различными степенями дисбактериоза.

Материалы и методы. В исследование включен 81 больной СРК русской популяции. Пациенты находились на лечении в гастроэнтерологическом отделении Дорожной клинической больницы МПС на станции Челябинск в период с 2001 по 2007 гг. Диагноз СРК устанавливали в соответствии с Римскими критериями II (1999), III (2006) [4]. Средний возраст начала заболевания составил 32,8±1,4 лет, и длительность заболевания – от 3 до 10 лет. Обследование пациентов проводилось в соответствии с Медико-экономическими стандартами Министерства Здравоохранения № 125 от 1998 г.

Контрольную группу представляли потенциальные доноры костного мозга ОГУП «Челябинская областная станция переливания крови»: 213 человек, из них мужчин – 119 (55,9%),

женщин – 94 (44,1%). Средний возраст составил 34,6±0,75 года. Этническая принадлежность больных СРК и здоровых лиц определялась согласно рекомендациям Международного Уоркшопа (1980 г., Лос-Анджелес, США).

У 60 обследованных нами больных СРК при бактериологическом анализе кала был выявлен дисбактериоз толстой кишки неспецифических изменений микрофлоры согласно отраслевому стандарту (ОСТ 91500.11.0004-2003) [5], данные приведены в таблице 1 [1].

Таблица 1.

Степень дисбактериоза	Количество, n=60	Процент, %
1 степень	1	1,7
2 степень	31	51,7
3 степень	28	46,7

Для генотипирования индивидов использовали образцы тотальной ДНК, выделенной из цельной венозной крови. Генотипирование осуществляли путем прямой ПЦР-амплификации и ПДРФ-анализа – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов, для детекции проводился горизонтальный и вертикальный электрофорез в 1,5% агарозном и 8% полиакриламидном геле. Характеристика исследуемых генов представлена в таблице 2 [2].

Таблица 2.
Характеристика исследуемых генов

Ген	Полиморфизм	Локализация в гене, характеристика
IL-1Ra	VNTR	второй интрон: аллели с 2-х, 3-х, 4-мя, 5-ю и 6-ю кратными повторами
IL-4	VNTR	третий интрон: аллели с 2-кратным, 3-х кратным повтором
IL-1β	+3953 C/T	5 экзон: рестрикционный сайт, эндонуклеаза рестрикции TaqI (65°); +3953* T: 550 п.н. – редкий, +3953*C: 404, 146 п.н. – частый
TNFα	-863 C/A -308 G/A	Промотор: Tail(65°) -863*A:104;21 п.н. – редкий, -863*C:125 п.н. – частый; NcoI(37°) -308* A:126 п.н. – редкий, -308*G:104;22 п.н. – частый.

Статистическая обработка. Анализ полученных данных проводился при одной степени свободы с использованием непараметрических критериев: критерии χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса (для одной степени свободы), точный двусторонний критерий Фишера, отношение шансов (OR) с расчетом 95% доверительного интервала (CI). Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$, незначимыми при $p > 0,10$; для промежуточных значений p ($0,05 \leq p \leq 0,10$) обсуждали тенденцию к различиям.

Результаты и обсуждение

На первом этапе был проведен анализ распределения частот встречаемости аллелей и генотипов генов исследуемых цитокинов в группах больных СРК и условно-здоровых лиц русской популяции Челябинской области. Частоты встречаемости аллелей и генотипов генов IL-1Ra, IL-1b, IL-4, -308G/A TNFα не отличались между исследуемыми выборками.

Далее был проведен анализ распределения аллельных вариантов и генотипов генов IL-1Ra, IL-1b, IL-4, TNFα у больных СРК в зависимости от степени дисбактериоза. Данные представлены в таблице 3 [3].

Исходя из данных таблицы видно, что частоты встречаемости аллелей генов IL-1Ra, IL-1, IL-4, -308, -863 TNFα не различались между группами СРК с разными степенями дисбактериоза. Частоты встречаемости генотипов IL-1Ra, IL-1, IL-4, -863 TNFα также не имели статистически значимых различий между исследуемыми груп-

Таблица 3.

Распределение аллелей и генотипов генов цитокинов у больных СРК в зависимости от степени дисбактериоза

аллель/ генотип	2 степень		3 степень		достоверность
	n	%	n	%	
IL-1RA					
2R	16	25,8065	17	30,3571429	p= 0,6822
3R	0	0	0	0	
4R	44	70,9677	39	69,6428571	p=1,0000
5R	2	3,22581	0	0	p= 0,4970
2R/2R	3	9,67742	4	14,2857143	p= 0,6978
4R/2R	10	32,2581	9	32,1428571	p=1,0000
4R/4R	16	51,6129	15	53,5714286	p=1,0000
4R/5R	2	6,45161	0	0	p= 0,4927
IL1b					
T	15	24,1935	10	17,8571429	p= 0,5001
C	47	75,8065	46	82,1428571	
TT	2	6,45161	0	0	p= 0,4927
CT	11	35,4839	10	35,7142857	p=1,0000
CC	18	58,0645	18	64,2857143	p= 0,7899
-308 TNF					
A	8	12,9032	14	25	p= 0,1034
G	54	87,0968	42	75	
A/A	1	3,22581	1	3,57142857	p=1,0000
G/A	6	19,3548	12	42,8571429	p= 0,0424
G/G	24	77,4194	15	53,5714286	p= 0,0616
-863 TNF					
A	7	11,2903	3	5,35714286	p= 0,3288
C	55	88,7097	53	94,6428571	
A/A	0		0	0	
C/A	7	22,5806	3	10,7142857	p= 0,3056
C/C	24	77,4194	25	89,2857143	
IL-4					
2r	15		16		p= 0,6768
3r	47		40		
2r/2r	3	9,67742	3	10,7142857	p=1,0000
3r/2r	9	29,0323	10	35,7142857	p= 0,7808
3r/3r	19	61,2903	15	53,5714286	p= 0,6048

пами. Установлены статистически значимые изменения частот встречаемости генотипов SNP -308 TNF α : снижена частота гетерозиготного генотипа G/A, содержащего аллель гиперпродукции -308*A в группе со второй степенью микробиологических нарушений (19,4% vs 42,9%, $p=0,04$), на уровне тенденции повышена частота гомозиготного генотипа G/G (77,4% vs 53,6%, $p=0,062$). Однако по критерию отношения шансов, полученные различия оказались недостоверны: для генотипа G/A — 0,32 95% CI 0,097÷1,05; G/G — 2,97 95% CI 0,94÷9,35. Можно предположить, что носительство гетерозиготного генотипа G/A -308 TNF α способствует развитию глубоких микробиологических нарушений у больных СРК, в то время как в группе контроля лишь у 18% были установлены признаки дисбактериоза первой степени и не было достоверной

взаимосвязи с встречаемостью аллелей и генотипов генов IL-1Ra, IL-1b, IL-4, -308G/A TNF α .

Анализ литературных данных указывает на связь между -308 полиморфизмом и тяжестью инфекционных болезней. Установлено, что некоторые инфекции, вызванные внутриклеточными возбудителями (лепра, лейшмания и хламидия), ассоциированы носительством G/A -308 TNF α организма-хозяина [6].

В то же время пока не ясно, какие именно мутации и каких цитокинов имеют решающее значение в развитии отдельных заболеваний. Вероятно, что большую роль играют не столько отдельные аллели генов, сколько их сочетания. Поэтому, перспективными направлениями молекулярно-генетических исследований являются изучение вкладов конкретных аллелей в подверженности к развитию патологии и ин-

фицированию, расширение патогенетически важных количественных иммунологических признаков для оценки плейотропных эффектов анализируемых генов.

Выводы

1. Установлены статистически значимые изменения частот встречаемости генотипов SNP -308 TNF α : снижена частота гетерозиготного генотипа G/A, содержащего аллель гиперпродукции -308*A в группе со второй степенью микробиологических нарушений (19,4% vs 42,9%, $p=0,04$), на уровне тенденции повышена частота гомозиготного генотипа G/G (77,4% vs 53,6%, $p=0,062$).

2. Установлена взаимосвязь наличия гетерозиготного генотипа G/A-308 TNF α и клинически значимых микробиологических нарушений у больных синдромом раздраженного кишечника.

Литература

1. Бурмистрова А.Л. Ассоциация полиморфных генов цитокинов с клинико-морфологическими вариантами синдрома раздраженного кишечника / А.Л. Бурмистрова, Д.С. Сташкевич, Е.Л. Иванова, Т.А. Сулова // Вестник Уральской Медицинской Академической науки. – Екатеринбург, 2009. – № 2/1 (24). – С. 241-242.
2. Бурмистрова А.Л. Распределение аллелей и генотипов генов основных цитокинов у больных синдромом раздраженного кишечника / А.Л. Бурмистрова, Е.Л. Иванова, Д.С. Сташкевич, Т.А. Сулова // Аллергология и иммунология. – 2009. – Т. 10, № 2. – С. 262.
3. Ивашкин В.Т. Избранные лекции по гастроэнтерологии / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин. – М.: МЕДпресс, 2001. – 88 с.
4. Маев И.В. Синдром раздраженного кишечника. Римские

критерии III / И.В. Маев, С.В., Черемушкин // Гастроэнтерология. – 2008 – № 1. – С. 29-34.

5. Отраслевой стандарт ОСТ 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (утв. приказом Минздрава РФ от 9 июня 2003 г. № 231). – 94 С.

6. Grutters C. Increased Frequency of the Uncommon Tumor Necrosis Factor – 857T Allele in British and Dutch Patients with Sarcoidosis / C. Grutters, J.H. Sato et al. // The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – Vol. 165. – 2002. – P. 1119-1124.

7. Oscar R.F. From cytokines to toll-like receptors and beyond – current knowledge and future research needs in irritable bowel syndrome / Oscar Rodriguez-Fandino, Joselin Hernandez-Ruiz, Max Schmulson // Journal of Neurogastroenterology and Motility. – Vol. 16. – 2010. – P. 363-373.

УДК 616.329-002:616.89-008.19

Д.С. БОРДИН, Л.Д. ФИРСОВА

Центральный научно-исследовательский институт
гастроэнтерологии, г. Москва

Изжога и психический статус больного

В статье представлены патогенетические механизмы формирования ощущения изжоги. Как правило, она обусловлена гастроэзофагеальным рефлюксом и в этом случае является симптомом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Вместе с тем существуют нерелефлюксные механизмы изжоги, ассоциированные с психической дезадаптацией и гиперчувствительностью пищевода. В этом случае изжога не является симптомом ГЭРБ, а антирефлюксная терапия не эффективна. Показано диагностическое значение альгинатного теста у больных с изжогой.

Ключевые слова: изжога, гастроэзофагеальный рефлюкс, психическая дезадаптация, альгинатный тест

D.S. BORDIN, L.D. FIRSOVA

Central Scientific Research Institute of Gastroenterology,
Moscow

Heartburn and mental status of the patient

The article presents the pathogenetic mechanisms of heartburn. Typically, it is determined by gastroesophageal reflux and in this case heartburn is a symptom of gastroesophageal reflux disease (GERD). However, there are mechanisms not related with reflux — heartburn associated with mental disadaptation and hypersensitive esophagus. In this case, heartburn isn't a symptom of GERD, and antireflux therapy is not effective. In the article are shown the clinical value of the alginate test in patients with heartburn.

Key words: heartburn, gastroesophageal reflux, mental disadaptation, alginate test.

Контактное лицо:

Бордин Дмитрий Станиславович

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ЦНИИГ
111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86, тел. (495) 304-95-51, e-mail: dbordin@mail.ru

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся забросами (рефлюксами) в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, возникающими вследствие нарушений моторно-эвакуаторной функции эзофагогастродуоденальной зоны, которые проявляются симптомами, беспокоящими больного, и/или развитием осложнений [1].

ГЭРБ проявляется широким спектром пищеводных (изжога, регургитация, загрудинная боль) и внепищеводных симптомов (ассоциированные с рефлюксом бронхиальная астма, кашель, ларингит и др.), у трети больных осложняется рефлюкс-эзофагитом, длительное существование которого ведет к развитию стриктуры, пищевода Барретта, аденокарциномы пищевода [2, 3].

Распространенность ГЭРБ в странах Западной Европы, Северной и Южной Америки составляет 10-20% [4], в Москве достигает 23,6%, на Юго-востоке Татарстана — 22% (из них у мужчин в 14,0%, у женщин —

в 36,4% случаев) [5]. В городах России (исследование «МЭГРЕ») — 13,3% [6].

Эндоскопически негативная форма ГЭРБ характеризуется наличием клинических проявлений заболевания, в первую очередь, изжоги, и отсутствием повреждения слизистой оболочки пищевода [7]. В основе патогенеза заболевания лежит заброс содержимого желудка в пищевод, слизистая оболочка которого остается неизменной вследствие недостаточной для повреждения длительности гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) и/или высокой эффективности локальных факторов защиты [8]. Обязательным критерием диагноза является причинно-следственная связь симптомов и ГЭР. При этом может наблюдаться как патологический кислотный ГЭР (индекс DeMeester > 14,72), так и рефлюкс в пределах нормальных значений, но четко связанный с возникновением симптома (положительный индекс симптомов, индекс чувствительности к симптому или индекс возможной ассоциации симптомов и рефлюкса). В этом случае говорят о ГЭРБ с гиперсенситив-

ностью пищевода, обусловленной нарушениями в психоэмоциональной сфере больных (беспокойство, напряжение, депрессия и т.д.), на фоне которых «пациент» болезненно реагирует даже на малоинтенсивные воздействия. Частично это объясняется чрезмерным вниманием больного к ощущениям в пищеводе, вследствие чего восприятие и интерпретация ощущений становятся патологическими. Так, во время Московского эпидемиологического исследования распространенности ГЭРБ (2003 г.) было выявлено появление или усиление изжоги после стрессов у 28,4% респондентов [9]. Стресс влечет за собой усиление выраженности симптомов у 64% американцев, страдающих ГЭРБ [10]. Отмечено, что увеличения количества кислых рефлюксов на фоне стресса не происходит, тем не менее, методы, направленные на устранение его последствий (гипноз, мышечная релаксация), способствуют улучшению субъективной оценки ассоциированных с рефлюксом симптомов [11]. У больных с эндоскопически негативной ГЭРБ чаще, чем при

Таблица 1.
Результаты и диагностическая ценность альгинатного теста при ГЭРБ

Параметры	n=123
Истинно положительный результат, n ($P \pm s_p$)	87 (70,7 \pm 4,1%)
Ложноположительный результат, n ($P \pm s_p$)	4 (3,3 \pm 1,6%)
Ложноотрицательный результат, n ($P \pm s_p$)	3 (2,4 \pm 1,4%)
Истинно отрицательный результат, n ($P \pm s_p$)	29 (23,6 \pm 3,8%)
Диагностическая ценность теста:	
Диагностическая чувствительность	96,7% (95% ДИ; 93,8-100%)
Диагностическая специфичность	87,7% (95% ДИ; 82,8-99,2%)
Прогностическая ценность положительного результата	95,5% (95% ДИ; 92,4-99,8%)
Прогностическая ценность отрицательного результата	90,8% (95% ДИ; 85,8-100%)

эрозивной форме заболевания наблюдаются сопутствующие синдром функциональной диспепсии (64,6 против 42,3%, $p=0,003$) и синдром раздраженного кишечника (44,2 против 15,3%, $p<0,001$), у которых сходный патогенез висцеральной гиперчувствительности, а также частота психических нарушений (9 против 0,9%, $p=0,04$) [12].

Наши наблюдения не только подтверждают данные о значительной частоте нарушений психической адаптации у больных ГЭРБ, но и свидетельствуют о том, что у 9,1% больных с изжогой психическая дизадаптация является самостоятельным фактором формирования клинической картины и причиной неэффективности лечения заболевания ингибиторами протонной помпы (ИПП). Характерно развитие так называемого «замкнутого круга», когда нарушение психической адаптации способствует формированию гиперчувствительности пищевода со склонностью к реагированию на минимальные воздействия, а ярко проявленные клинические симптомы усугубляют нарушения психической адаптации.

По данным суточного рН-мониторинга у 240 больных нам удалось подтвердить наличие патологического ГЭР у 63,2% больных с клиничко-эндоскопическими крите-

риями ГЭРБ, что совпадает с данными литературы. Столь высокий процент (36,8%) отсутствия документирования патологического ГЭР обусловлен двумя обстоятельствами: во-первых, рН-мониторинг не предназначен для выявления слабокислых и слабощелочных рефлюксов, способных вызвать симптом (это возможно только при проведении импеданс-рН-мониторинга) и, во-вторых, наличием факторов, снижающих диагностическую ценность метода (различия выраженности ГЭР в разные дни, неправильное расположение пищевода рН-сенсора в пищеводе, ограниченное поведение больного во время проведения исследования). Поэтому наличие документированного патологического кислотога ГЭР является критерием диагноза, однако его отсутствие не исключает ГЭРБ.

В литературе предлагается дифференцировать эндоскопически негативную ГЭРБ с гиперсенситивностью пищевода и функциональную изжогу [13]. В качестве критерия, отличающего эти две формы заболевания, Римские критерии III рассматривают результаты суточного рН-мониторинга. Выраженность кислотного ГЭР в обоих случаях находится в пределах нормы. Единственным отличием является доказательство связи эпизодов ГЭР с симптомами. Если такая связь

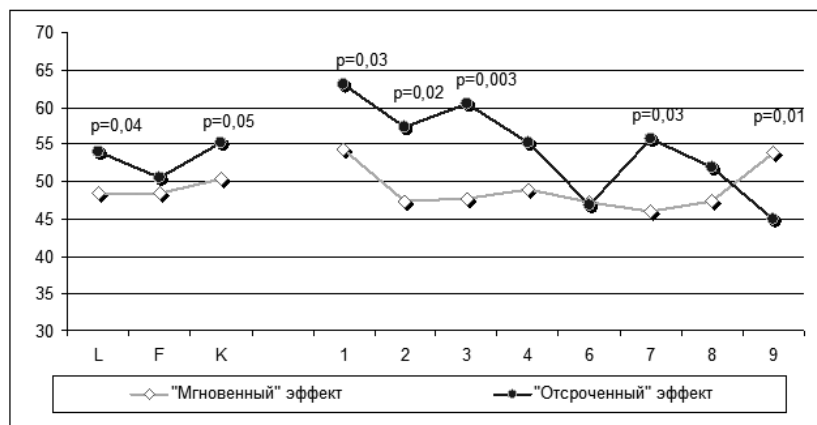
выявляется, говорят о ГЭРБ с гиперсенситивностью пищевода, при отсутствии доказательств связи симптомов с кислым ГЭР — о функциональной изжоге. Такой подход представляется методически сложным и уводящим от сути: во-первых, диагностика базируется на методе рН-мониторинга, далеко от идеала и страдающим недостатками, которые обсуждались выше; во-вторых, полученные при комбинированном суточном импеданс-рН-мониторинге, с учетом индекса симптомов или индекса возможной ассоциации симптомов и рефлюкса, данные демонстрируют, что симптомы могут быть связаны с неким рефлюксом. Поэтому рационально было бы дифференцировать ГЭРБ с гиперсенситивностью пищевода и функциональную изжогу по данным не рН-мониторинга, а импеданс-рН-мониторинга, что противоречит Римским критериям и порождает проблему организационного плана, то есть доступности этого метода.

Польза от выделения функциональной изжоги вызывает сомнения и с учетом того, что в качестве ее ведущего патогенетического механизма обсуждается роль висцеральной гиперчувствительности, особенностей восприятия боли в центральной нервной системе, сопутствующих психической дезадаптации и синдрома раздраженного кишечника. То есть, речь идет о тех же механизмах, что и при эндоскопически негативной ГЭРБ с гиперсенситивностью пищевода. У этих больных лечение, направленное только на устранение ГЭР нередко не эффективно. Они нуждаются в рациональной психофармакотерапии.

Неоспоримым диагностическим критерием эндоскопически негативной формы ГЭРБ является выявление связи симптомов и ГЭР. Этот вопрос на практике может быть решен терапией *ex juvantibus* — назначением ИПП, наиболее эффективного для стойкого устранения изжоги класса препаратов [14]. Купирование изжоги к 7 дню лечения ИПП доказывает ее связь с рефлюксом и дает критерий диагностики. Было показано, что чувствительность омепразолового теста при диагностике ГЭРБ составляет 80% (95% ДИ; 66,7-93,3%), специфичность — 57,1% (95% ДИ; 20,5-93,8%) [15].

Подобным образом, в качестве критерия диагноза ГЭРБ можно использовать тест с оценкой эффекта однократного приема препарата альгиновой кислоты (альгината) при

Рисунок 1.
Усредненные профили СМОЛ больных с «мгновенным» и «отсроченным» эффектом альгинатов



изжоге [16]. В кислой среде желудка альгиновые кислоты преципитируются, в результате чего формируется не-всасывающийся «альгинатный плот», который плавает на поверхности содержимого желудка в качестве подвижного нейтрального наполнителя и избирательно входит в пищевод до или вместо входящего в желудок во время эпизодов гастроэзофагального рефлюкса, то есть оказывает физический антирефлюксный эффект. Проведенное нами исследование эффективности однократного приема Альгината в дозе 20 мл при изжоге продемонстрировало высокую диагностическую ценность метода (табл. 1). Таким образом, быстрое устранение изжоги альгинатом свидетельствует о ее рефлюксной природе и является критерием диагноза ГЭРБ. В тоже время сохранение изжоги может отражать нерефлюксную при-

роду симптома. Для проверки этого предположения мы детально оценили психический статус 52 больных (21 мужчина, 31 женщина, средний возраст $44,0 \pm 17,3$ лет), однократно принимавших Альгинат при изжоге. Оказалось, что 43 больных (82,7%) оценили эффект приема альгината как «мгновенный», а у 9 больных (17,3%) альгинат либо не купировал изжогу, либо эффект был «отсроченный». Прежде всего, оценивалась достоверность результатов психодиагностического тестирования. У 4 больных тест СМОЛ [17] был недостоверным (превышал по оценочным шкалам (L,F,K) уровень 70 T-баллов). Данные этих больных были исключены из дальнейшего анализа. При оценке усредненных профилей СМОЛ было отмечено, что профиль больных с «отсроченным»

эффектом альгинатов располагался выше, чем у больных с «мгновенным» эффектом, при этом по ряду шкал (1-я, 2-я, 3-я, 7-я и 9-я) отличия достигали достоверного уровня (рис. 1). Такая картина свидетельствует о большей частоте невротических реакций в данной группе больных.

Оценка индивидуальных особенностей больных двух групп выявила следующие особенности больных с «отсроченным» эффектом альгинатов:

- в графиках чаще встречался подъем 1-й шкалы выше уровня 70 T-баллов, что является диагностическим признаком ипохондрического синдрома (37,5% больных в сравнении с 7,5% больных в группе с «мгновенным» эффектом, $p=0,07$);
 - чаще отмечалось одновременное повышение профиля по 1-й и 3-й шкалам (25,0 и 2,5%, соответственно, $p=0,11$), что свидетельствовало о стремлении к демонстрации трудностей, связанных с различными аспектами заболевания;
 - чаще отмечалось снижение профиля по 9-й шкале при одновременном его подъеме по 2-й шкале (37,5 и 27,5%, соответственно, $p=0,88$), что отражает депрессивные тенденции в восприятии происходящего и поведении больных.
- Все описанные выше изменения относятся к признакам нарушенной психической адаптации. В той или иной форме они были отмечены у всех больных (100%) с «отсроченным» эффектом альгинатов и только у 37,5% больных с «мгновенным» эффектом препаратов ($p=0,005$).

Таблица 2.
Типы отношения к болезни у больных с «мгновенным» и «отсроченным» освежающим эффектом однократного приема альгинатов

	«Мгновенный» эффект, n=40	«Отсроченный» эффект, n=8
Нормонозогнозические реакции (гармоничный тип отношения к болезни)	7 (17,5%)	1 (12,5%)
Гипонозогнозические реакции, в том числе:		
анозогнозический (З)	20 (50%)	3 (37,5%)
эропатический (Р)	18 (45%)	1 (12,5%)
смешанный (РЗ)	2 (5%)	1 (12,5%)
0	0	1 (12,5%)
Гипернозогнозические реакции, в том числе:		
невротический (Н)	13 (32,5%)	4 (50%)
сенситивный (С)	1 (2,5%)	0
смешанные	1 (2,5%)	0
диффузные	5 (12,%)	2 (25%)
	6 (15%)	2 (25%)

Данные опросника ЛОБИ [18], представленные в таблице 2, свидетельствуют о том, что исследуемые группы больных не отличались по частоте неадекватных психологических реакций на болезнь, при этом в структуре патологического реагирования (гипернозогнозические и гипонозогнозические реакции) имелись качественные отличия. Для больных с «отсроченным» эффектом в большей степени были характерны гипернозогнозические реакции (50 против 32,5%, $p > 0,05$), главным образом диффузного и смешанного типа, свидетельствующие о выраженном нарушении психической адаптации в отношении своего заболевания. В их спектре преобладали ипохондричность (сосредоточенность на субъективных болезненных и иных неприятных ощущениях), сенситивность (чрезмерная озабоченность о возможном неблагоприятном впечатлении, которое больные и их болезнь могут произвести на окружающих), тревожность (непрерывное беспокойство и мнительность), эгоцентричность («уход в болезнь»), неврастеничность (поведение по типу

раздражительной слабости) и другие. В то же время гипонозогнозические реакции, свидетельствующие о стремлении не только не фиксироваться на проявлениях болезни, но даже отрицать сам факт заболевания (анозогнозия), были более характерны для больных с «мгновенным» эффектом альгинатов (50 против 37,5%, $p > 0,05$).

Представленные данные демонстрируют выраженные отличия психического статуса больных с изжогой, по-разному ответивших на однократный прием альгинатов, обладающих противорефлюксным действием. Так, признаки психической дезадаптации в той или иной форме наблюдалась у всех больных с «отсроченным» эффектом альгинатов и лишь у трети больных с «мгновенным» эффектом препаратов. Основываясь на результатах исследования, можно предположить, что нарушения психической адаптации являются одной из причин отсроченного эффекта действия лекарства, что отражает нерефлюксные механизмы формирования ощущения изжоги.

Следовательно, фармакологическая проба с альгинатом может использо-

ваться в качестве скринингового теста в диагностике ГЭРБ, значительно сокращающего время диагностического поиска. По эффективности устранения изжоги при однократном приеме альгината больных можно разделить на две группы: с купированной изжогой и сохраняющейся. В первом случае изжога имеет рефлюксную природу, что является критерием диагноза ГЭРБ. Стандартная терапия ИПП или курсовое лечение альгинатами при эндоскопически негативной форме заболевания будут эффективными. Отсутствие или неполное купирование изжоги является поводом для углубленного обследования больного, включающего психодиагностическое тестирование. Велика вероятность, что существенное патогенетическое значение имеют нерефлюксные механизмы формирования ощущения изжоги, в частности, ассоциированная с психической дезадаптацией гиперчувствительность пищевода. Своевременная диагностика и коррекция лечения (рациональная психотерапия и психофармакотерапия) позволяет ускорить достижение компенсации состояния больных данной группы.

Литература

1. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (четвертое Московское соглашение) // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2010. — № 5. — С. 113-118.
2. Vakil N. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus // N. Vakil, S.V. van Zanden, P. Kahrilas et al. // Am J Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 1900-1920.
3. Осипенко М.Ф. Пищевод Баррета — современное состояние проблемы / М.Ф. Осипенко, Е.А. Бикбулатова, Е.А. Жук, М.А. Скалинская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2007. — № 4. — С. 11-19.
4. Dent J. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: A systematic review / J. Dent, H.B. Dent, M.A. Wallander et al. // Gut. — 2005. — Vol. 54. — P. 710-7.
5. Сайфутдинов Р.Г. ГЭРБ. Распространенность среди рабочих и служащих нефтяной промышленности РТ. Особенности клинических проявлений и ее роль в патологии ЖКТ / Р.Г. Сайфутдинов, Э.В. Трифонова, О.В. Рыжкова. — Казань: ИПЦ «Экспресс-плюс», 2006. — 204 с.
6. Лазебник Л.Б. Результаты Многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» («МЭГРЕ») / Л.Б. Лазебник, А.А. Машарова, Д.С. Бордин, Ю.В. Васильев и др. // Терапевтический архив. — 2011. — № 1. — С. 45-50.
7. Fass R. Focused clinical review: nonerosive reflux disease / R. Fass // Medscape Gastroenterol. — 2001. — Vol. 3. — P. 1-13.
8. Лазебник Л.Б. Современное понимание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от Генваля к Монреалу / Л.Б. Лазебник, Д.С. Бордин, А.А. Машарова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2007. — № 5. — С. 4-10.
9. Мананников И.В. Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в Москве: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.В. Мананников. — Москва, 2005. — 21 с.
10. Bradley L.A. The relationship between stress and symptoms of gastroesophageal reflux: the influence of psychological factors / L.A. Bradley, J.E. Richter, T.J. Pulliam et al. // Am J Gastroenterol. — 1993. — Vol. 88. — P. 11-19.
11. Fass R. Abstract: effect of psychologically induced stress on symptom perception & autonomic nervous system response of patients with erosive esophagitis and non erosive reflux disease / R. Fass, I. Malagon, B. Naliboff et al. // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 118. — A637. — P. 3250.
12. Galmiche J.P. Functional esophageal disorders / J.P. Galmiche, R.E. Clouse, A. Balint et al. // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130. — P. 1459-1465.
13. Ивашкин В.Т. Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.Т. Ивашкин, А.С. Трухманов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2010. — № 2. — С. 13-19.
14. Бордин Д.С. Как выбрать ингибитор протонной помпы больному ГЭРБ? / Д.С. Бордин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2010. — № 2. — С. 53-58.
15. Fass R. Clinical and economic assessment of the omeprazole test in patients with symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease / R. Fass, J.J. Ofman, I.M. Gralnek, C. Johnson et al. // Arch. Intern. Med. — 1999. — Vol. 59. — P. 2161-2168.
16. Бордин Д.С. Диагностическое значение альгинатного теста при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Д.С. Бордин, А.А. Машарова, В.Н. Дроздов и др. // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2010. — № 12. — С. 102-107.
17. Зайцев В.П. Вариант психологического теста MINI-MULT / В.П. Зайцев // Психологический журнал. — 1981. — № 3. — С. 118-123.
18. Личко А.Е. Методы психологической диагностики и коррекции в клинике / Личко А.Е. // Ленинград, 1983. — 235 с.

УДК 616.329-002

С.И. ЗВЕРЕВА, Е.Ю. ЕРЕМИНА

Мордовский государственный университет им.

Н.П. Огарева, г. Саранск

S.I. ZVEREVA, E.YU. EREMINA

Ogarev Mordovia State University, Saransk

Кардиальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Фрагмент исследования МЭГРЕ по г. Саранску

Cardial manifestation of a Gastro Esophageal Reflux Disease. Fragment of Research MEGRE (Saransk)

В статье приведен фрагмент Многоцентрового исследования Эпидемиологии Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России («МЭГРЕ»), организованного Научным обществом гастроэнтерологов России. Особое внимание уделено кардиальным проявлениям гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Анализ полученных данных показал, - загрудинные боли наблюдаются у 16,9% респондентов, имеющих признаки ГЭРБ. Данное обстоятельство необходимо учитывать при обследовании больных, проведении дифференциальной диагностики и лечении этой категории больных.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, кардиальные проявления, некоронарогенная боль за грудиной.

The article provides a fragment of the Multi-Center Epidemiologic Gastro Esophageal Reflux Disease (MEGRE) Research fragments arranged by the Russian Scientific Foundation of Gastroenterologists. The stresses out the cardiac Gastro Esophageal Reflux Disease (GERD) symptoms. The data analysis shows that 16,9% of respondents with GERD experience precordialgia. This aspect should be considered in differential diagnosis and treatment.

Key words: gastro esophageal reflux disease, cardiac symptoms, non-coronarogenic chest pain.

Контактное лицо:

Зверева Светлана Ивановна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева

430017, г. Саранск, ул. Веселовского, д. 17/1, тел. 8-917-693-04-95, e-mail: svzvereva@mail.ru

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) занимает ведущее место среди заболеваний пищеварительной системы как по распространенности, так и по спектру осложнений [1]. Немаловажным представляется и отрицательное влияние ГЭРБ на качество жизни больных [2]. Основу заболевания составляют патологические гастроэзофагеальные рефлюксы (ГЭР), обусловленные нарушением моторики пищевода и желудка, снижением тонуса нижнего пищеводного сфинктера (НПС), а также гиперсенситивность пищевода. Эти процессы лежат в основе типичных

пищеводных проявлений ГЭРБ, к которым относятся изжога, регургитация, ощущение кислоты во рту, а также атипичных или внепищеводных. Внепищеводные проявления ГЭРБ включают в себя кардиальные, бронхолегочные, стоматологические и орофарингеальные симптомы, которые в ряде случаев доминируют в клинической картине и являются причиной запоздалой диагностики ГЭРБ, а также диагностических ошибок [3, 4].

Патологический ГЭР, как причина возникновения болей в грудной клетке, зачастую имитирующих стенокардитические, отмечен, по

данным разных авторов, у 10-60% больных [5, 6]. Механизмы, способствующие появлению болей в грудной клетке при нарушениях двигательной функции пищевода, изучены недостаточно. В качестве вероятных механизмов развития кардиальных проявлений ГЭРБ описывают рефлекторные процессы, а также непосредственное негативное влияние рефлюксата на слизистую оболочку пищевода с формированием гладкомышечного спазма [7, 8]. Считается, что патологические сокращения пищевода, растяжение его стенок при нарушении расслабления НПС, реф-

люксе желудочного содержимого или скоплении в пищеводе пищевых масс приводят к раздражению специфических механорецепторов, расположенных в слизистой оболочке и подслизистом слое пищевода [9]. Иногда растяжение пищевода и связанная с этим боль появляются при патологической отрыжке воздухом и нарушении расслабления верхнего пищеводного сфинктера [10]. J. MacKenzie и соавт. считают, что нарушения двигательной функции пищевода неблагоприятно сказываются на его кровоснабжении, вызывая эпизоды ишемии мышечного слоя [11].

Следует отметить, что взаимоотношения ГЭРБ и кардиальной патологии не однозначны. ГЭРБ с кардиальными проявлениями может существовать в виде монозоологии и в коморбидности с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. В последнем случае ГЭРБ выступает либо как самостоятельная патология, либо как патология, усугубляющая кардиальную. И, наоборот, кардиальная патология и проводимое лечение (особенно нитраты и β -адреноблокаторы) способны усугубить симптоматику ГЭРБ и затруднить лечение больных [12]. Приводятся данные, что ГЭР становится триггером каскада патологических реакций, осложняющих течение ИБС [13]. Описаны увеличение частоты рефлекторной стенокардии [14, 15] и нарушений сердечного ритма [16, 17] на фоне ГЭРБ. Особенности характера ретростеральной боли при ГЭРБ, ее локализации и иррадиации зачастую служат причиной неверного истолкования симптома не только пациентом, но и врачом, длительно считающим ее проявлением заболевания сердца [12, 18]. В ранее проведенных исследованиях установлено, что у 30% больных, подвергнутых коронарографии в связи с ретростеральными болями, не определяются изменения коронарных артерий, а причиной загрудинных болей у многих из них является патология пищевода [19]. По результатам исследования, проведенного в Бельгии, у 25% больных, наблюдавшихся у кардиологов по поводу ИБС, диагноз не был подтвержден при проведении коронарографии; не был выявлен и спазм коронарных артерий при проведении эргометриновой провокации [20]. Хотя у части этих

пациентов могла быть микроваскулярная стенокардия, нарушение диссоциации оксигемоглобина или другие патологические состояния, но, тем не менее, в результате последующего обследования у половины из них была выявлена та или иная патология пищевода [21]. По данным отечественных авторов [22], патология пищевода встречается у 35% больных ИБС и занимает второе место после эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной слизистой оболочки. Существует мнение, что патологические ГЭР имеют значение не только в инициации, но и в прогрессировании болей в грудной клетке у больных ИБС, а также могут выступать в качестве единственной причины, вызывающей боль в грудной клетке — так называемой non-cardiac chest pain [18, 22, 23].

Патология пищевода не исключает наличия ИБС или других заболеваний сердца, протекающих с болевым синдромом, поэтому во всех случаях следует проводить углубленное обследование больных, направленное в первую очередь на выявление ИБС, а затем на установление других возможных причин болевого синдрома, включая поражение пищевода. Необходимо помнить об атипичных формах стенокардии и начала инфаркта миокарда, когда отсутствует типичная локализация и иррадиация боли. В первую очередь это касается абдоминального варианта инфаркта миокарда, разновидностью которого является пищеводная форма. Пищеводная форма стенокардии и инфаркта миокарда может протекать в нескольких клинических вариантах. При первом варианте начальным клиническим проявлением является ощущение боли в верхней части пищевода, которую больные связывают с травматизацией пищевода во время еды. При втором варианте больные, обычно пожилого возраста, утверждают, будто «что-то застряло в пищеводе и не проходит». При третьем варианте больные описывают свою боль как ощущение жжения или изжоги, появляющееся вначале в подложечной области, что нередко связывают с заболеванием желудка [12].

Более чем у половины больных, генез болей в грудной клетке, у которых был длительно не ясен,

при проведении обследования обнаруживают ГЭР. В остальных случаях причинами боли являются нарушения двигательной функции пищевода, патология грудной стенки и позвоночника, рефлекторные влияния со стороны органов брюшной полости (холецистит, желчнокаменная болезнь, панкреатит, язвенная болезнь), синдром Tietze [24].

Дифференциальная диагностика кардиалгии при ГЭРБ и ИБС чрезвычайно сложна из-за однотипной локализации и иррадиации боли. В исследовании G. Vantrappen и соавт. обнаружено, что описание болевого приступа больными с уже установленным поражением пищевода и при исключении заболевания сердца точно соответствует клинике стенокардии, включая связь болевых ощущений с физической нагрузкой [25]. Дополнительные трудности обуславливают «ишемические» изменения на ЭКГ в виде субдепрессии сегмента ST и инверсии зубца T, отмечаемые у части больных ИБС и ГЭРБ. Существенное значение в дифференциальной диагностике ГЭРБ и ИБС принадлежит тщательному сбору и детализации жалоб, внимательному изучению анамнеза заболевания. Следует также учитывать возможность сочетания ГЭРБ и ИБС, особенно у женщин с сопутствующим ожирением, артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа [22, 26]. При проведении дифференциальной диагностики загрудинной боли (табл. 1) необходимо обязательно выяснять ее связь с приемом пищи и глотанием, характером (острая, грубая, холодная, горячая, плотная, жидкая пища) и объемом пищи, положением больного во время появления или усиления боли, а также факторы, способствующие повышению внутрибрюшного давления. Следует учитывать возможность появления пищеводных болей на фоне физической нагрузки, их сходство с коронарными болями, а также положительный в ряде случаев эффект от приема нитроглицерина. Не обладает абсолютной надежностью и критерий эффективности антацидных препаратов, поскольку спонтанное исчезновение коронарной боли может просто совпадать по времени с приемом антацидов [22].

Таблица 1.

Дифференциальная диагностика стенокардии и эзофагеальных болей (по V. Goulston, 1981 с добавлениями)

Дифференциальные признаки	Стенокардия	Эзофагеальная боль
Локализация	За грудиной	За грудиной
Иррадиация	В область левого плеча, предплечья, лопатки, шеи	Может быть такая же
Характер	Сжатие, давление, тяжесть	Жжение, чувство полноты, растяжение
Влияние ходьбы	Да	Нет
Влияние изменения положения тела	Нет	Да
Влияние приема пищи	Нет	Да
Влияние щелочных и кислых растворов	Нет	Да
Дисфагия	Нет	Да
Одышка	Да	Нет
Влияние нитратов	Да	Иногда
Влияние β-адреноблокаторов	Положительное	Могут усиливать боль
Изменения на ЭКГ	Чаще да	Чаще нет
Тест с ИПП	Отрицательный	Положительный
Тест с антацидом или алгинатом	Отрицательный	Положительный
Холинергический тест	Отрицательный	Положительный
Эргометриновый тест	Положительный	Отрицательный

Существуют, тем не менее, данные, помогающие врачу разграничить с определенной долей вероятности эти патологические процессы [12]. Так, боль за грудиной, обусловленная патологией пищевода, возникает во время

приема пищи, в то время как при стенокардии — после еды, особенно обильной. При патологии пищевода боль связана с актом глотания и локализуется чаще в нижней трети грудины (а не слева от нее), за мечевидным отрост-

ком. Чувство жжения за грудиной одинаково характерно для ИБС и болезней пищевода. При коронарной недостаточности чувство жжения локализуется обычно выше (за рукояткой грудины), чем, например, при рефлюкс-эзофагите,

и чаще слева. Оно нередко сопровождается страхом смерти и появляется после физического и психо-эмоционального напряжения. Наиболее характерной особенностью боли при патологии пищевода является связь с приемом пищи, дисфагия и особенности иррадиации. Считается даже, что иррадиация боли имеет большую диагностическую значимость, чем ее локализация. Так, например, при поражении нижней части пищевода и кардии боль от эпигастральной области иррадирует вверх или в область сердца. При грыже пищеводного отверстия диафрагмы боль напоминает приступ стенокардии, однако отмечается связь ее появления с положением тела, приемом пищи и напряжением. Для эзофагита характерна иррадиация боли в межлопаточную область. Чувство жжения наблюдается при раздражении слизистой оболочки пищевода, а сжимающие боли — при кардиоспазме.

Патология пищевода при ИБС проявляется множественностью симптоматики, не типичной для

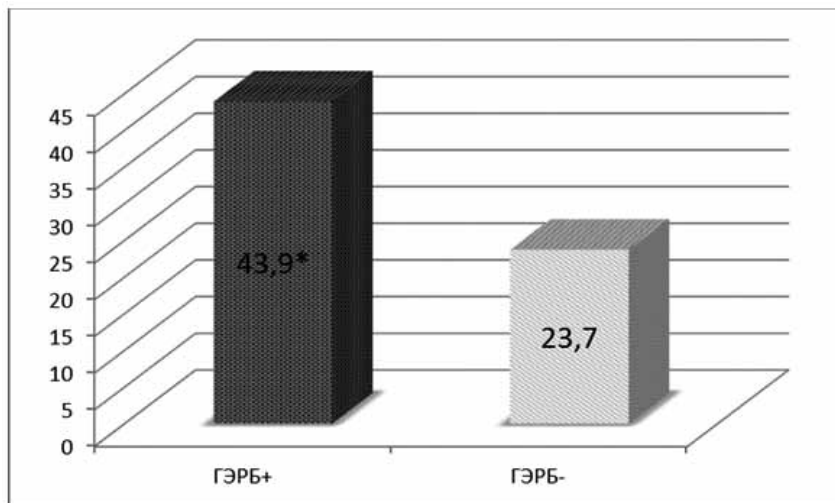
изолированного поражения пищевода. Эзофагеальная патология в этих условиях отличается длительным латентным течением даже при выраженных функционально-морфологических изменениях пищевода. В этом случае клиническая симптоматика отличается слабой выраженностью, атипичностью болевого синдрома, частым развитием эрозий и связью с течением ИБС. Особенно сложными для диагностики являются случаи развития или усугубления коронарной патологии по типу висцеро-висцерального рефлекса у больных с заболеваниями пищевода. Они могут протекать в рамках изначальной сочетанности этих патологических состояний, а также в виде скрытого течения коронарной недостаточности под «пищеводной» маской. Нами наблюдался больной К., 54 лет, который поступил в стационар с жалобами на интенсивные приступообразные боли в эпигастральной области, возникшие в положении лежа после обильной еды и изжогу. Боли сопровождались наруше-

нием сердечного ритма по типу пароксизма мерцательной аритмии и экстрасистолии. Для купирования боли и аритмии, больным самостоятельно на догоспитальном этапе использовались спазмолитики, сублингвальный нитроглицерин и анаприлин. Изначально выяснено, что больной длительное время страдает артериальной гипертензией (на момент поступления АД 130/85 мм рт.ст., что соответствует рабочему АД), имеется избыточная масса тела. Несколько лет назад у больного были диагностированы ГЭРБ (рефлюкс-эзофагит 1 ст.), эрозивный гастродуоденит, хронический холецистит. Отмечались несколько эпизодов нарушения сердечного ритма (мерцательная аритмия, пароксизмальная тахикардия), связанных с диетическими погрешностями. Во всех случаях приступы удавалось купировать β -адреноблокаторами. Последнее время больной постоянно принимал атенолол 50 мг/сут. На ЭКГ, сделанной при поступлении больного в стационар, по сравнению с ЭКГ месячной давности, отмечалась горизонтальная

Таблица 2.
Возрастно-половая характеристика респондентов эпидемиологического исследования распространенности ГЭРБ в г. Саранске

Возрастные группы респондентов	Всего		Мужчины		Женщины	
	n	%	n	%	n	%
17-19 лет	293	20,9	82	17,2	211	22,9
20-29 лет	466	33,4	161	33,7	305	33,1
30-39 лет	136	9,7	44	9,2	92	9,9
40-49 лет	251	17,9	91	19,0	160	17,4
50-59 лет	178	12,7	66	13,8	112	12,1
60 лет и старше	76	5,4	34	7,1	42	4,6
Всего	1400	100	478	100	922	100

Рисунок 1.
Распространенность боли за грудиной у респондентов в зависимости от наличия признаков ГЭРБ (%)



* — $p < 0,05$

Рисунок 2.
Частота боли в груди у респондентов исследования МЭГРЕ (n=360)

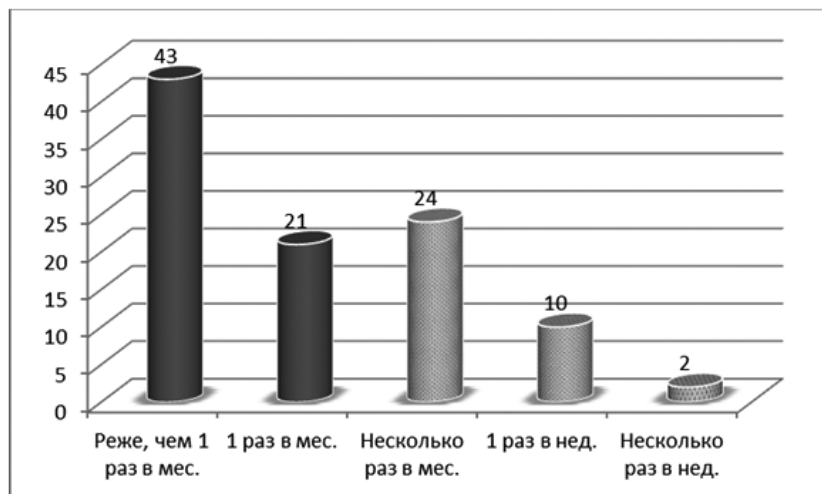
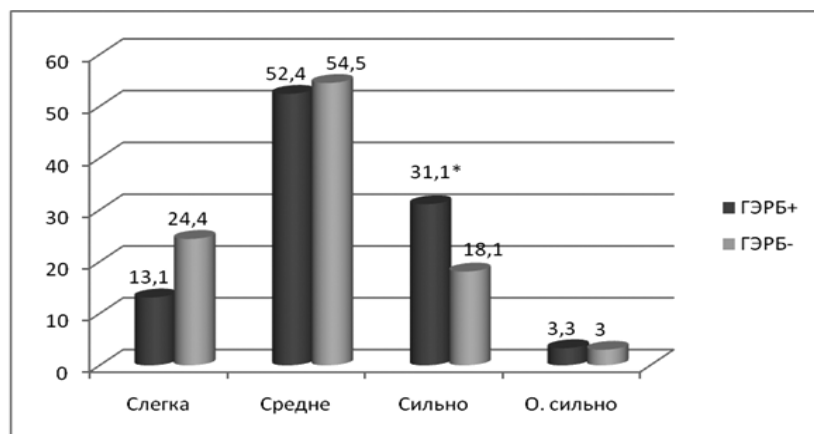


Рисунок 3.
Зависимость интенсивности кардиальных проявлений от наличия признаков ГЭРБ у респондентов



* — $p < 0,05$

депрессия сегмента ST, инверсия зубца T в III и aVF отведениях, а на следующие сутки, когда болевой синдром был купирован, появился патологический зубец Q в этих же отведениях. Динамическое наблюдение за ЭКГ и эхокардиоскопия (наличие очаговой гипокинезии, ранее отсутствующей) позволили выставить диагноз «нижний инфаркт миокарда с зубцом Q, осложненный пароксизмом мерцательной аритмии с артериальной гипертензией 1-й степени, 3 стадии. ГЭРБ, гастродуоденит и холецистит определены как сопутствующая патология, хотя их клинические проявления явно доминировали и, вполне вероятно, спровоцировали развитие острой коронарной патологии.

С целью подтверждения диагноза ГЭРБ может быть использован так называемый «пробный тест с ингибитором протонной помпы (ИПП), считающийся достаточно чувствительным и специфичным [9]. Тест считается положительным, если в ходе двухнедельного курса лечения омепразолом отмечается постепенное и стойкое исчезновение изжоги и ретро-стернальных болей. Более быстрый ответ может быть получен с помощью рабепразола.

Несмотря на частое сочетание пищеводных и кардиальных болей их причинно-следственные связи, изучены недостаточно [18, 5, 7, 23, 26]. Это обусловлено неоднозначностью представлений о диагностических критериях загрудинных болей, а также частыми ситуациями, когда у больного имеет место сочетание ГЭРБ и ИБС [26, 27]. Настоящее исследование проведено в рамках Многоцентрового исследования Эпидемиологии Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России («МЭГРЕ») [1] и посвящено изучению кардиальных проявлений ГЭРБ в Саранске. В соответствии с протоколом исследования, с помощью, переведенной на русский язык и культурально адаптированной анкеты Клиники Мэйо, было опрошено 1400 жителей г. Саранска в возрасте от 17 до 75 лет (средний возраст — $35,3 \pm 13,2$ лет), в том числе 478 мужчин (средний возраст — $34,8 \pm 13,8$ лет) и 922 женщины (средний возраст — $32,5 \pm 12,8$ лет). Распределение респондентов по полу и возрасту представлены в

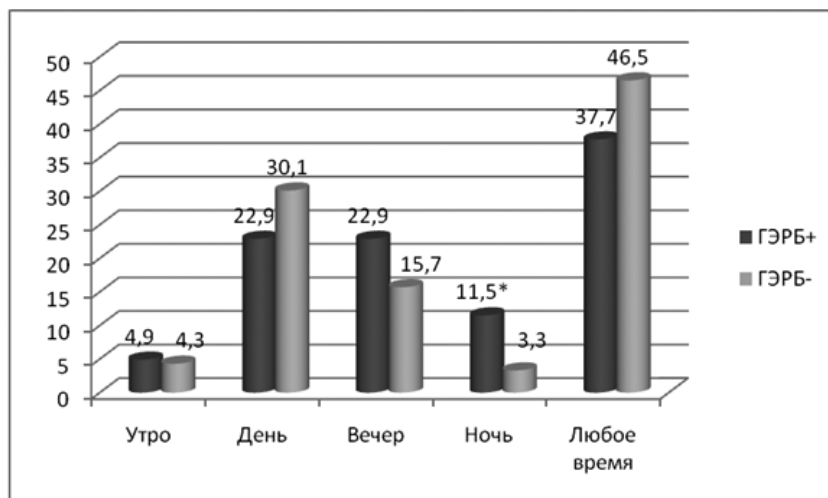
таблице 2. Диагноз ГЭРБ устанавливали, руководствуясь Монреальским консенсусом (2006) на основании симптомов рефлюкса (изжога, отрыжка, боль в эпигастриальной области) с учётом частоты и длительности возникновения эпизодов изжоги без применения дополнительных методов обследования.

Анализ полученных данных показал, что изжогу с разной частотой и интенсивностью испытывали 49,6% респондентов. Диагностически значимые признаки ГЭРБ (изжога и/или регургитация с частотой 1 раз в неделю и более в течение последних 12 месяцев) выявлены у 139 (9,9%) опрошенных. Загрудинные боли с различной частотой и интенсивностью встречались у 360 (25,7%) респондентов в возрасте от 18 до 85 лет (средний возраст — 38,8 ± 15,0 лет), из них частое появление болей за грудиной (1 раз в неделю и чаще) наблюдалось у 64 (17,8%) респондентов, редкое — у 296 (82,2%) респондентов. Сочетание частых изжоги и/или регургитации и болей за грудиной выявлено у 61 (16,9%) респондента. Распространенность загрудинной боли была достоверно выше среди опрошенных имеющих признаки ГЭРБ (рис. 1).

Согласно результатам опроса частота возникновения боли за грудиной у респондентов была различной. В большинстве случаев боль за грудиной возникала редко: у 132 (36,73%) человек боль за грудиной реже, чем 1 раз в месяц, у 63 (17,5%) — 1 раз в месяц и у 73 (20,3%) — несколько раз в месяц. Значительно реже отмечалось частое появление боли за грудиной: у 32 (8,9%) респондентов — 1 раз в неделю, у 6 (1,7%) респондентов — несколько раз в неделю (рис. 2)

Степень выраженности болевого синдрома в ходе исследования оценивалась следующим образом: слегка — не обращали внимания, если не напомнят; средне — беспокоит, но не мешает в повседневной жизни; сильно — иногда мешает в повседневной жизни и очень сильно — часто мешает в повседневной жизни. Более чем в половине случаев — 54,2% (195 человек) загрудинная боль была средней интенсивности. Сильно и очень сильно болевые

Рисунок 4.
Зависимость времени возникновения боли за грудиной от наличия признаков ГЭРБ



* — p<0,05

Рисунок 5.
Причинная зависимость условий возникновения боли за грудиной у респондентов с ГЭРБ (%)

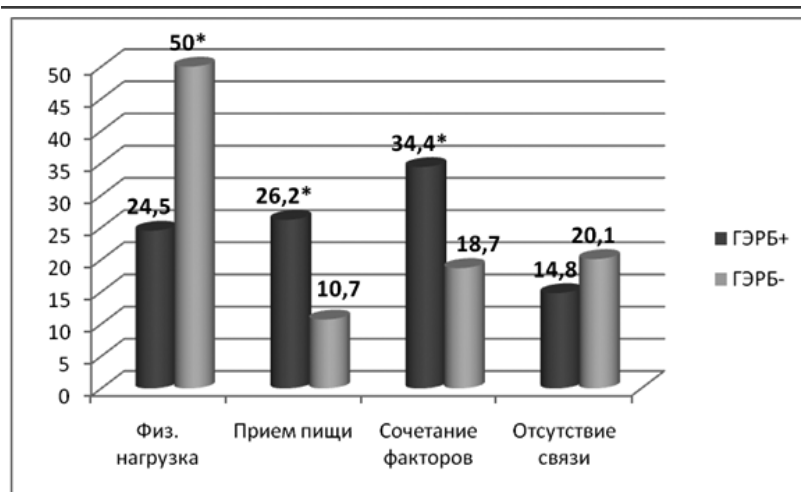


Рисунок 6.
Купирование боли за грудиной в зависимости от наличия у респондентов признаков ГЭРБ (%)

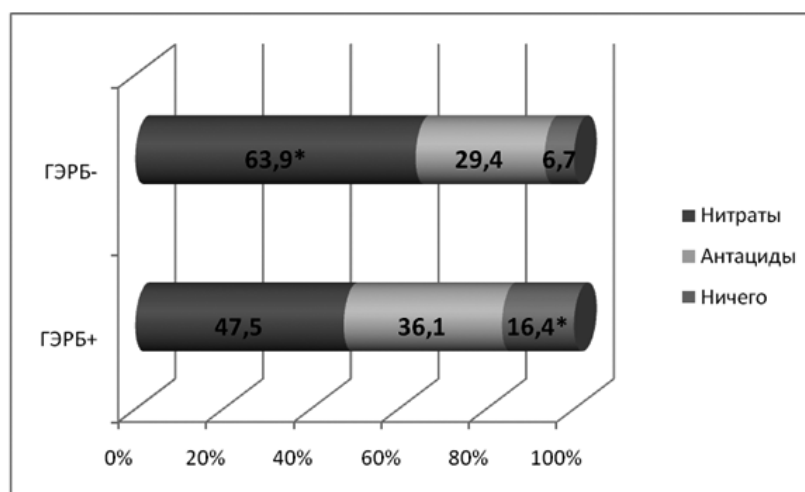
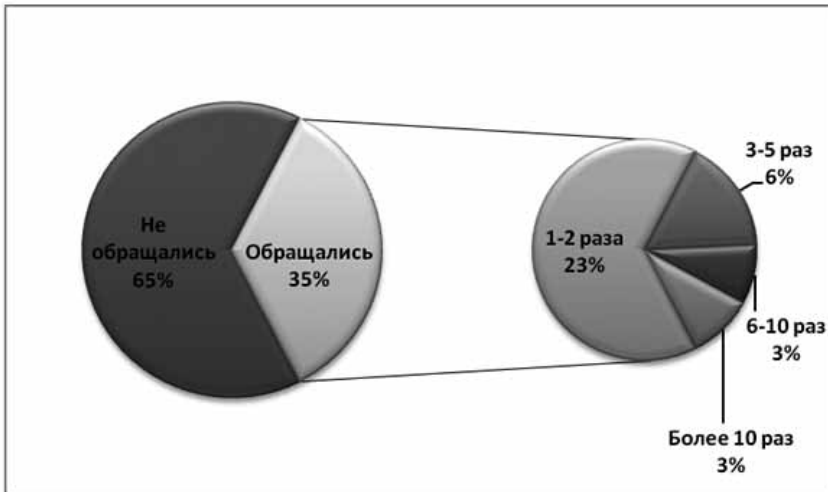


Рисунок 7.

Частота обращений респондентов к врачу по поводу болей за грудиной (%)



ощущения за грудиной беспокоили 73 (20,3%) и очень сильно — 11 (3,0%) респондентов, соответственно.

Наличие частой изжоги и/или регургитации оказывало влияние на появление боли за грудиной сильной интенсивности (рис. 3). Боли за грудиной наибольшей интенсивности в равной степени беспокоили респондентов как с признаками ГЭРБ (3,3%), так и без таковых (3,0%). Достоверных различий в возникновении данного симптома иной интенсивности в зависимости от признаков ГЭРБ также не наблюдалось.

У 162 (45,0%) опрошенных появление загрудинных болей не зависело от времени суток (рис. 4). Утром они возникали у 16 (4,4%), днем — у 104 (28,9%), вечером — у 61 (16,9%) и ночью — у 17 (4,7%) опрошенных. У респондентов, имеющих признаки ГЭРБ, боль за грудиной достоверно чаще возникала вечером и ночью, а также не имела зависимости от времени суток.

Возникновение боли за грудиной в ночное и вечернее время у респондентов с частой изжогой и/или регургитацией может быть обусловлено большей вероятностью возникновения патологических ГЭР, так как в это время суток большинство респондентов находилось в горизонтальном положении. По данным литературы, патофизиология «ночной ГЭРБ» отличается от «дневной» формы этого заболевания. Время контакта кислоты в пищеводе ночью су-

щественно выше у этих больных, чем в дневное время [28, 29]. Во время сна эпизоды рефлюкса развиваются реже, чем в дневной период времени, но они более продолжительны, чем в период бодрствования [30]. Установлено, что у пациентов с преобладанием рефлюксов, в горизонтальном положении тела более часто развивается эзофагит, чем у больных с рефлюксами, развивающимися только в вертикальном положении [28, 30, 31]. Причина длительной экспозиции кислоты в пищеводе у больных ГЭРБ в ночное время напрямую связана с удлинением пищевого клиренса во время сна в сравнении с периодом бодрствования [28, 29]. Нарушение клиренса, увеличение времени контакта агрессивного содержимого со слизистой пищевода способствуют более тяжелому течению ГЭРБ, увеличивают риск развития эзофагита, стриктур, язв и пищевода Барретта. [32]

Важным представлялось изучение условий, провоцирующих появление загрудинных болей. Известно, что боли при ИБС провоцируются физической нагрузкой, а при ГЭРБ, напротив, симптоматика усугубляется в горизонтальном положении, а также после приема пищи. Тяжесть повреждений слизистой оболочки пищевода при воздействии кислоты определяется ее экспозицией. У больных с более тяжелым течением заболевания чаще отмечаются кислотные ГЭР в положении лежа или в обеих позициях (в вертикальном и

горизонтальном положении тела), в то время как при менее тяжелых формах ГЭРБ чаще развиваются постпрандиальные рефлюксы, или рефлюксы в вертикальном положении тела [33]. Риск развития эзофагита, язв и пищевода Барретта, прогрессивно увеличивается от постпрандиальных рефлюксов до рефлюксов в вертикальном положении, и далее — рефлюксов в горизонтальном положении и бипозициональных рефлюксов [33]. В свою очередь ГЭР в обоих положениях тела более свойственны больным со структурными дефектами НПС. Имеется мнение, что в начальном периоде развития ГЭРБ у пациентов с постпрандиальными рефлюксами или рефлюксами в вертикальном положении тела НПС является интактным, а рефлюксные эпизоды случаются при увеличении числа спонтанных расслаблений сфинктера. По мере продолжительности заболевания развиваются структурные изменения НПС, приводящие к несостоятельности пищеводно-желудочного барьера, увеличению времени клиренса и повреждениям пищевода; у этих больных чаще отмечаются рефлюксы в положении лежа или в обеих позициях тела [33].

Собственные данные свидетельствуют о том, что у 166 (46,1%) респондентов возникновению боли за грудиной предшествовала физическая нагрузка, 48 (13,3%) человек возникновение симптома связывали с приемом пищи или изменением положения тела (горизонтальное, наклоны вперед). У 77 (21,4%) опрошенных боли за грудиной возникали как при физической нагрузке, так и после приема пищи или изменении положения тела. У 69 (19,2%) человек, имеющих данный симптом, связь возникновения боли за грудиной с названными факторами отсутствовала. Вместе с тем имелась четкая связь условий возникновения боли за грудиной от наличия у респондентов типичных симптомов ГЭРБ. Респонденты, имеющие загрудинные боли и не имеющие симптомов, характерные для ГЭРБ, их появление чаще связывали с физической нагрузкой. Достоверно чаще у опрошенных, имеющих

признаки ГЭРБ, боли за грудиной возникали после приема пищи и/или изменения положения тела, а также при сочетании факторов: приема пищи и/или изменение положения и физической нагрузки (рис. 5). С одной стороны, такое сочетание условий возникновения симптома значительно затрудняет дифференциальную диагностику болей за грудиной кардиального и пищеводного происхождения, с другой стороны — может указывать на сочетание двух заболеваний у одного больного.

Для купирования загрудинных болей нитраты применяли 215 (59,7%) человек, антациды — 115 (31,9%) и не применяли указанные группы препаратов — 30 (8,4%) человек. Выявлено, что респонденты, имеющие только боли за грудиной, для их купирования достоверно чаще применяли нитраты (63,9%), по сравнению с респондентами, имеющими и загрудинные боли и частую изжогу и/или регургитацию (рис. 6). Последние с этой целью использовали нитраты (в 47,5% случаев), антациды (в 36,1% случаев) либо игнорировали прием лекарственных средств (16,4%). Этот факт еще раз подчеркивает трудность дифференциальной диагностики кардиальных проявлений ГЭРБ и ИБС.

Была выявлена низкая обращаемость к врачу респондентов,

имеющих боли за грудиной: 65% опрошенных не обращались к врачу по поводу данного симптома. Из 35% респондентов, обратившихся к врачу по поводу загрудинных болей, в течение года сделали это 1-2 раза — 65,1%, 5-6 раз — 16,7%, 6-10 раз — 8,7%, более 10 раз — 9,5% (рис. 7). Несколько чаще к врачу по поводу загрудинных болей обращались респонденты с признаками ГЭРБ, чем без таковых (42,6 и 32,4% соответственно). Достоверных различий по частоте обращения у респондентов в зависимости от наличия и отсутствия признаков ГЭРБ не выявлено.

Таким образом, проведенное исследование показало, что кардиальные проявления ГЭРБ у жителей г. Саранска в виде загрудинной боли различной интенсивности и частоты, встречаются в 25,7 % случаев, причем достоверно чаще у респондентов с признаками ГЭРБ (43,9%). У 23,3% респондентов, испытывающих боли за грудиной, было значительно снижено качество жизни: симптомы ГЭРБ часто мешали им в повседневной жизни. Сочетание типичных симптомов и кардиальных проявлений ГЭРБ еще в большей степени снижало качество жизни респондентов (34,4%).

46,1% респондентов появление загрудинных болей связывали с физической нагрузкой, что позволяло расценить эти боли как

коронарную патологию. В остальных случаях появление боли могло быть обусловлено кардиальными проявлениями ГЭРБ или сочетанием патологии пищевода и сердца: 13,3% опрошенных появление симптома связывали с приемом пищи или изменением положения тела, 21,4% — как с физической нагрузкой, так и приемом пищи. В то же время, 19,2% респондентов не отмечали связи появления боли за грудиной с названными факторами. Эта группа пациентов нуждалась в дополнительном обследовании, позволяющих выявить патологические изменения как со стороны сердечно-сосудистой системы, так и со стороны органов пищеварения.

Полученные данные свидетельствуют о большой распространенности кардиальных проявлений ГЭРБ среди жителей Саранска, а выявленные особенности клиники — о сложности дифференциальной диагностики болей пищеводного и кардиального генеза. В этой связи представляется целесообразным проводить тщательное обследование пациентов, имеющих загрудинные боли с использованием не только методов для изучения функционального состояния сердечно-сосудистой системы, но и методов, позволяющих выявить наличие патологических ГЭР, оценить состояние моторики и слизистой оболочки пищевода, а также тонуса НПС.

Литература

1. Васильев Ю.В. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология ГЭРБ в России» (МЭГРЕ) / Ю.В. Васильев, Е.И. Ткаченко, Л.Б. Лазебник, А.А. Машарова и др. // Терапевтический архив. — 2011. — № 1. — С. 45-50.
2. Лазебник Л.Б. Восстановление качества жизни устранением и предотвращением изжоги альгинатом: результаты многоцентрового исследования «ВИА АПИА» / Л.Б. Лазебник, А.А. Машарова и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2010. — № 6. — С. 70-76.
3. Ивашкин В.Т. Болезни пищевода. Патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение / В.Т. Ивашкин, А.С. Трухманов. — М., 2000. — 184 с.
4. Васильев Ю.В. Терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Ю.В. Васильев // Consilium medicum. — 2002. — № 1. — С. 5-9.
5. Васильев Ю.В. Боль за грудиной: дифференциальная диагностика и лечение / Ю.В. Васильев // Consilium medicum. — 2002. — № 3. — С. 3-5.
6. Логинов С.В. Показатели реполяризации миокарда и вариабельности сердечного ритма у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / С.В. Логинов, И.В. Козлова, Ю.Г. Шварц // Российский кардиологический журнал. — 2003. — № 5. — С. 33-35.
7. Пасечников В.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с атипичными клиническими проявлениями. Материалы Восьмой Российской Гастроэнтерологической недели / В.Д. Пасечников, О.И. Ивахненко, Е.Н. Слинко, Н.А. Ковалева // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктологии. — 2002. — № 12. — С. 10.
8. Newson E.G. Twenty-four-hour esophageal pH-monitoring: the most useful test for evaluation non-cardiac test pain / E.G. Newson, J.W. Sinclair, C.J. Dalton et al. // Am. J. Med. — 1997. — Vol. 90. — P. 576-583.
9. Рысс Е.С. Некоторые актуальные проблемы функциональной патологии пищевода / Е.С. Рысс // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2002. — № 1. — С. 6-9.
10. Richter J. Abnormal sensory perception in patients with esophageal chest pain / J. Richter, C.F. Barish, D.O. Castell // Gastroenterology. — 1986. — Vol. 91. — P. 845-852.
11. MacKenzie J. Oesophageal ishaemia in motility disorders associated with chest pain / J. MacKenzie, J. Belch, D. Land et al. // Lancet. — 1988. — Vol. 3. — P. 592-59.
12. Еремина Е.Ю. Системные проявления болезней органов пищеварения. / Е.Ю. Еремина // Lambert Academic Publishing. — 2012. — 260 с.
13. Гриневич В.Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и пищевод Барретта / В.Б. Гриневич, О.А. Саблин, И.В. Богданов // Учебное пособие. — СПб. — 2001. — 29 с.

14. Пасечников В.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с атипичными клиническими проявлениями / В.Д. Пасечников, О.И. Ивахненко, Е.Н. Слинько, Н.А. Ковалева // Гедеон Рихтер в СНГ. — 2000. — № 3. — С. 36-40.
15. Погромов А.П. Результаты одновременного рН- и ЭКГ-мониторирования у больных с кардиалгией / А.П. Погромов, А.Ю. Шишлов, А.А. Стремоухов // Клиническая медицина. — 2001. — № 1. — С. 5-7.
16. Richter J.E. Atypical Presentation of Gastroesophageal Reflux Disease. Motility / J.E. Richter // Clinical perspectives in Gastroenterology. — 1996. — Vol. 34. — P. 7-10.
17. Еремина Е.Ю. Вариабельность сердечного ритма у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Е.Ю. Еремина, С.И. Зверева, Е.А. Рябова // Мед. Альманах. — 2001. — № 1. — С. 37-40.
18. Сторонова О.А. Эзофагогенные и коронарогенные боли в грудной клетке: проблемы дифференциальной диагностики / О.А. Сторонова, А.С. Трухманов, О.М. Драпкина, В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2002. — № 1. — С. 68-72.
19. Фролькис А.В. Современные подходы к терапии рефлюксной болезни пищевода / А.В. Фролькис // Рос.журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктологии. — 1996. — № 4. — С. 18-22.
20. Chambers J. Chest pain and normal coronary anatomy: a review of natural history and possible etiologic factors / J. Chambers, C. Bass // Progr. Cardiovasc. Dis. — 1990. — Vol. 33. — P. 161-184.
21. Cannon R.O. Coronary flow reverse, esophageal motility, and chest pain in patients with angiographically normal coronary arteries / R.O. Cannon, E.L. Cattau, P.N. Yakshe et al. // Am. J. Med. — 1990. — Vol. 88. — P. 217-222.
22. Таранченко Ю.В. Дифференциальная диагностика загрудинных болей при сочетании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с ишемической болезнью сердца / Ю.В. Таранченко, Л.А. Звенигородская // Consilium Medicum. — 2002. — № 2. — С. 3-4.
23. Зверева С.И. Распространенность и особенности кардиальных проявлений ГЭРБ / С.И. Зверева, Е.Ю. Еремина // Известия высших учеб. заведений. Поволжский регион. Мед. Науки. — 2011. — № 1. — С. 80-90.
24. Castell D.O. Chest pain of undetermined etiology / D.O. Castell // Am. J. Med. — 1992. — Vol. 92. — P. 5A.
25. Vantrappen G. The irritable oesophagus — a frequent cause of anginalike pain / G. Vantrappen, J. Janssens, G. Ghillebert // Lancet. — 1987. — Vol. 5. — P. 1232-1234.
26. Еремина Е.Ю. Распространенность и особенности сочетанного течения ГЭРБ и ИБС / Е.Ю. Еремина, С.И. Зверева, Е.А. Рябова // Медицинский альманах. — 2011. — № 2. — С. 103-106.
27. Козлова И.В. Особенности клинического течения и некоторые электрофизиологические характеристики миокарда у пациентов с сочетанием гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ишемической болезни сердца / И.В. Козлова, С.В. Логинов, Ю.Г. Шварц // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2003. — № 2. — С. 37-39.
28. DeMeester T.R. Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease / DeMeester T.R. // Ann. Surg. — 1976. — Vol. 184. — P. 459-470.
29. Orr W.C. Acid clearance during sleep in the pathogenesis of reflux esophagitis / W.C. Orr, M.G. Robinson, L.F. Johnson // Dig. Dis. Sci. — 1981. — Vol. 26. — P. 423-427.
30. Orr W.C. The pattern of nocturnal and diurnal esophageal acid exposure in the pathogenesis of erosive mucosal damage / W.C. Orr, M.L. Allen, M. Robinson // Am. J. Gastroenterol. — 1994. — Vol. 89. — P. 509-512.
31. Сайфутдинов Р.Г. ГЭРБ. Распространенность среди рабочих и служащих нефтяной промышленности РТ. Особенности клинических проявлений и ее роль в патологии ЖКТ / Р.Г. Сайфутдинов, Э.В. Трифонова, О.В. Рыжкова. — Казань: Экспресс-плюс, 2006. — 204 с.
32. Ковалева Н.А. Клинико-патогенетическая характеристика экстрапищеводных проявлений ГЭРБ, развивающихся во время сна / Н.А. Ковалева, Т.В. Малахова, В.В. Алфёров и др. // Известия ВУЗов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. Спецвыпуск. — 2005. — № 2. — С. 27-30.
33. Campos G.M. The pattern of esophageal acid exposure in gastroesophageal reflux disease influences the severity of the disease / G.M. Campos // Arch. Surg. — 1999. — Vol. 134. — P. 882-887.

УДК 616.366-089.87

**В.А. НЕРОНОВ¹, В.А. МАКСИМОВ¹, А.Л. ЧЕРНЫШЕВ²,
Е.Е. ШЕЛЕМОВ¹, Г.Г. ЕВСТИГНЕЕВА³**

¹ Межотраслевое научно-техническое объединение «Гранит», г. Москва

² Российский Университет дружбы народов, г. Москва

³ Окружной военный клинический госпиталь № 1586, г. Подольск

Нарушение внешнесекреторной функции печени у больных, перенесших холецистэктомию

Представлены сведения о 313 пациентах, перенесших холецистэктомию, у которых исследована внешнесекреторная функция печени методом этапного хроматического дуоденального зондирования. У данной категории лиц проведен анализ нарушений желчеобразующей и желчевыделительной печени в зависимости от длительности послеоперационного периода, риска развития билиарной недостаточности и рецидива холелитиаза.

Ключевые слова: постхолецистэктомический синдром, внешнесекреторная функция печени, билиарная недостаточность.

**V.A. NERONOV¹, V.A. MAKSIMOV¹, A.L. CHERNYSHEV²,
E.E. SHELEMOV¹, G.G. EVSTIGNEEVA³**

¹ Cross-sectoral technical scientific association «Granite», Moscow

² People's Friendship University of Russia, Moscow

³ District Military Clinical Hospital № 1586, Podolsk

Violation of the exocrine function of the liver in patients undergoing cholecystectomy

Provides information about 313 patients underwent cholecystectomy, which have explored the exocrine function of the liver method of staging chromatic duodenal sounding. The analysis of violations of exocrine function of the liver in this category of persons depending on the duration of the postoperative period, the risk of development they have biliary insufficiency and relapse of holerithiaza.

Key words: postcholecystectomical syndrome, exocrine function of the liver, biliary insufficiency.

Контактное лицо:

Максимов Валерий Алексеевич

доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ, Заслуженный деятель науки РФ,
Межотраслевое научно-техническое объединение «Гранит»

121170, г. Москва, ул. Кульнева, д. 3Б, тел. (495) 788-52-08, e-mail: info1fskL@bk.ru, 95006gmss@mail.ru

Постхолецистэктомический синдром (ПХЭС) – группа заболеваний, вызванных в основном вмешательством удаления желчного пузыря или иной расширенной операцией на желчных путях, которые были произведены преимущественно по поводу желчнокаменной болезни (ЖКБ) с последующими секреторными, моторными, гормональными и другими нарушениями в системе пищеварения [2, 4].

Актуальность проблемы

Количество холецистэктомий, как метода лечения ЖКБ с каждым годом неуклонно растет. Так, только в России ежегодно производится около 400 000 холецистэктомий [2, 3, 8]. Однако проведенная радикальная операция, к сожалению, не

гарантирует, что пациент навсегда будет избавлен от абдоминальных болей, диспепсических расстройств и желтухи. Данные симптомы сохраняются не менее чем у 10-30% больных, перенесших холецистэктомию [2, 7, 8]. Указанные клинические проявления, объединяются в понятие ПХЭС, в основе которого лежат хроническая билиарная недостаточность, функциональные и/или органические заболевания билиарного тракта и других органов желудочно-кишечного тракта, существовавшие до операции и усугубленные оперативным вмешательством. Частой формой постхолецистэктомического синдрома является развитие холедохолитиаза, который наблюдается у 5-30%

больных перенесших холецистэктомию. Это связано с тем, что литогенность желчи, печеночная дисхолия с удалением желчного пузыря не исчезают, а зачастую усугубляются, и в желчных путях сохраняются или даже прогрессируют условия для камнеобразования [2, 7, 9].

Установлено, что у больных ЖКБ, несмотря на проведенную холецистэктомию, сохраняется синдром билиарной недостаточности различной степени тяжести [8]. Билиарная недостаточность (БН) – это полиэтиологический симптомокомплекс, ведущим патогенетическим звеном, в развитии которого является изменение количества желчи и обязательное снижение дебита желчных кислот, поступающих в

кишечник за 1 час после введения раздражителя [1, 5]. Таким образом, БН подразумевает наличие литогенных свойств желчи, выраженный дефицит ее основных компонентов и нарушение механизмов компенсации. Следовательно, проведенная холецистэктомия вовсе не устраняет этих нарушений, а больные после операции нуждаются как в активной диагностике, так и в лечении БН [6, 7]. Диагностика расстройств холесекреции и моторной деятельности билиарного тракта после холецистэктомии имеет большое практическое значение. Для диагностики нарушений внешнесекреторной функции печени наиболее информативным является метод этапного хроматического дуоденального зондирования (ЭХДЗ), который позволяет изучить физико-коллоидные свойства различных порций желчи, ее биохимический состав, часовой и суммарный дебит основных компонентов [1, 9, 10].

Цель исследования – изучить состояние внешнесекреторной функции печени у больных, перенесших

холецистэктомию в отдаленные сроки после операции.

Материал и методы

Обследовано 313 человек с удаленным желчным пузырем, которые были разделены на две группы в зависимости от длительности послеоперационного периода. В первую группу (156 человек) вошли пациенты после холецистэктомии через 1 год, во вторую группу (167 человек) – через 3 года после операции. Средний возраст больных на момент обследования составил 39±11,5 лет. Для исследования внешнесекреторной функции печени проводилось этапное хроматическое дуоденальное зондирование (ЭХДЗ) с определением концентрации и дебита основных компонентов в пузырной и печеночной желчи: холевой кислоты (ХК), холестерина (ХС), фосфолипидов (ФЛ), и расчетом холатохолестеринового и фосфолипидно-холестеринового коэффициентов (ХХК и ФХК) [1]. Биохимические исследования всех полученных порций желчи проводили на анализаторе Humalyzer-2000

(HUMAN GmbH, Германия). Оценка степеней БН проводилась по показателю суммарного дебита ХК (норма 1,407 ± 0,155 ммоль/ч) в соответствии с классификацией В.А. Максимова [5].

Результаты и обсуждение

Ввиду того что у больных отсутствовал желчный пузырь, оценка холереза проводилась по данным, полученным на первом и пятом этапах ЭХДЗ (табл. 1).

Через 1 год после ХЭ у большинства больных установлен гиперсекреторный тип желчеотделения. Увеличение объема базальной секреции на первом этапе выявлено в 78% случаев, снижение в 15% случаев, в пределах показателей контрольной группы – в 6,8% случаев. Гиперсекреторный тип желчеотделения на пятом этапе обнаружен в 82% случаев, гипосекреторный – в 7,6% случаев и нормосекреторный – в 1,7% случаев. У больных с длительностью послеоперационного периода более трех лет увеличение объема желчи выделившейся на первом этапе выявлено в 82,6%

Таблица 1.

Поэтапная характеристика холереза у больных, перенесших холецистэктомию, через 1 и 3 года после операции

Этапы	I этап Порция «А»		Норма	V этап Порция «С»		Норма
	Через 1 год после ХЭ	Через 3 года после ХЭ		Через 1 год после ХЭ	Через 3 года после ХЭ	
Объем (мл)	37±3	42±2	30±4	67±4	72±5	34±5
Время (мин.)	65±2	44±4	20±4	60±3	66±3	24±2
Напряжение (мл/мин.)	0,56±0,09	0,93±0,07	1,3±0,1	1,1±0,08	1,08±0,06	1,1±0,1

Рисунок 1.

Типы печеночной секреции у больных, перенесших холецистэктомию, через 1 и 3 года после операции (%)

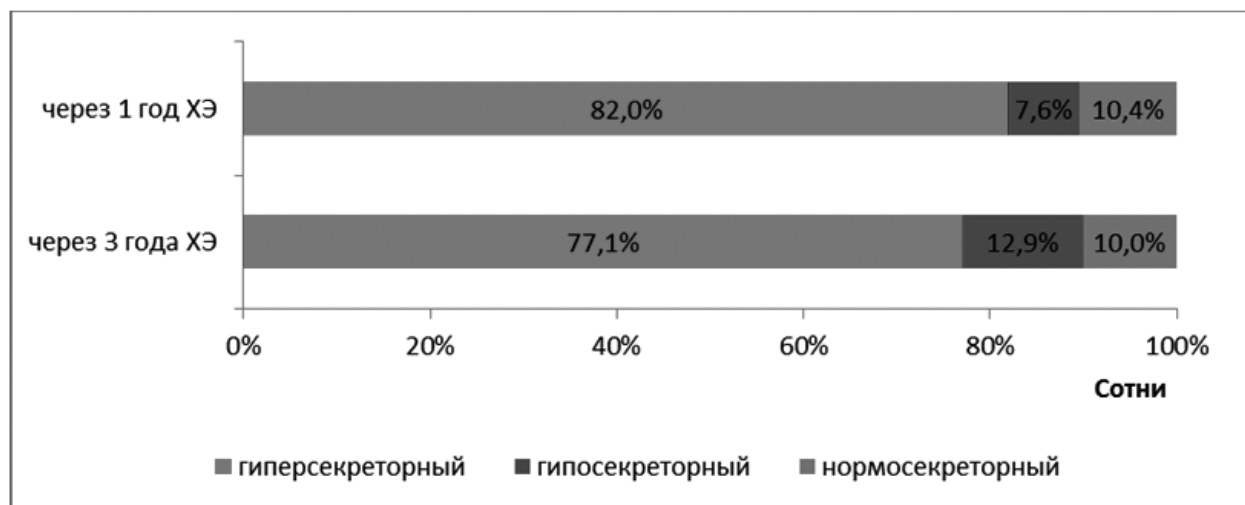


Таблица 2.
Биохимический состав печеночной желчи у больных, перенесших холецистэктомию, через 1 и 3 года после операции (M ± m, ммоль/л)

Компоненты	Через 1 год ХЭ	Через 3 года ХЭ	Норма
Холевая кислота	3,03±0,14	3,15±0,45	3,76±0,31
Холестерин	3,62±0,34*	3,18±0,26*	2,38±0,27
Холато-холестериновый коэффициент	0,83±0,21*	0,99±0,11*	2,0±0,2
Билирубин	2,04±0,16*	1,48±0,42	1,04±0,07
Кальций	1,63±0,06*	1,4±0,06	1,3±0,08
Фосфолипиды	0,42±0,12	0,36±0,04	0,38±0,03
Фосфолипидно-холестериновый коэффициент	0,11±0,03	0,11±0,05	0,19± 0,05

* — показатели достоверны (p<0,05)

Таблица 3.
Суммарный дебит желчи и ее компонентов у больных, перенесших холецистэктомию, через 1 и 3 года после операции (M ± m, ммоль/час)

Компоненты	Через 1 год ХЭ	Через 3 года ХЭ	Норма
Желчь, мл/час	21±4*	116±5*	104±7
Холевая кислота	0,63±0,03*	0,97±0,06*	1,407±0,155
Холестерин	0,68±0,04*	0,48±0,04	0,64±0,09
Холато-холестериновый коэффициент	0,92±0,04*	2,0±0,02	2,53±0,17
Билирубин	0,96±0,035*	0,208±0,012	0,258±0,025
Кальций	0,161±0,06*	0,165±0,014*	0,138±0,012
Фосфолипиды	0,062±0,004*	0,12±0,06*	0,23±0,06
Фосфолипидно-холестериновый коэффициент	0,182±0,022*	0,25±0,05	0,29± 0,04

* — показатели достоверны (p<0,05)

случаев; на пятом этапе – во всех исследованных случаях. Время желчеотделения первого и пятого этапов в 2 раза превышало контрольные показатели на первом этапе в 91,3% случаев, а на пятом этапе – в 86,5% случаев. Таким образом, после холецистэктомии наблюдается достоверное увеличение количества желчи и времени желчеотделения, причем объем желчи был увеличен более чем в 2 раза по сравнению с нормой. Подобная картина может наблю-

даться при расширении общего желчного протока после удаления желчного пузыря. Увеличение количества выделяемой желчи обусловлено ускорением энтеро-гепатической циркуляции и изменением секреции кислотзависимой фракции желчи. Преобладает гиперсекреторный тип желчеотделения с гипохолей (рис. 1).

Возможно, гиперсекрецию следует рассматривать как становление компенсаторных механизмов в послеоперационном периоде и

необходимость пополнить дефицит желчных кислот за счет количества продуцируемой желчи.

Также у больных перенесших холецистэктомию наблюдались значительные нарушения моторики билиарного тракта (рис. 2).

Так, через 1 год после операции установлен гипотонус сфинктера Одди в 76,2% случаев, гипертонус — в 12,8% наблюдений и в 14,5% случаев его тонус не был изменен. Через 3 года после операции гипотонус сфинктера Одди выявлен у

Рисунок 2.
Нарушения моторики сфинктера Одди у больных, перенесших холецистэктомию, через 1 и 3 года после операции (%)

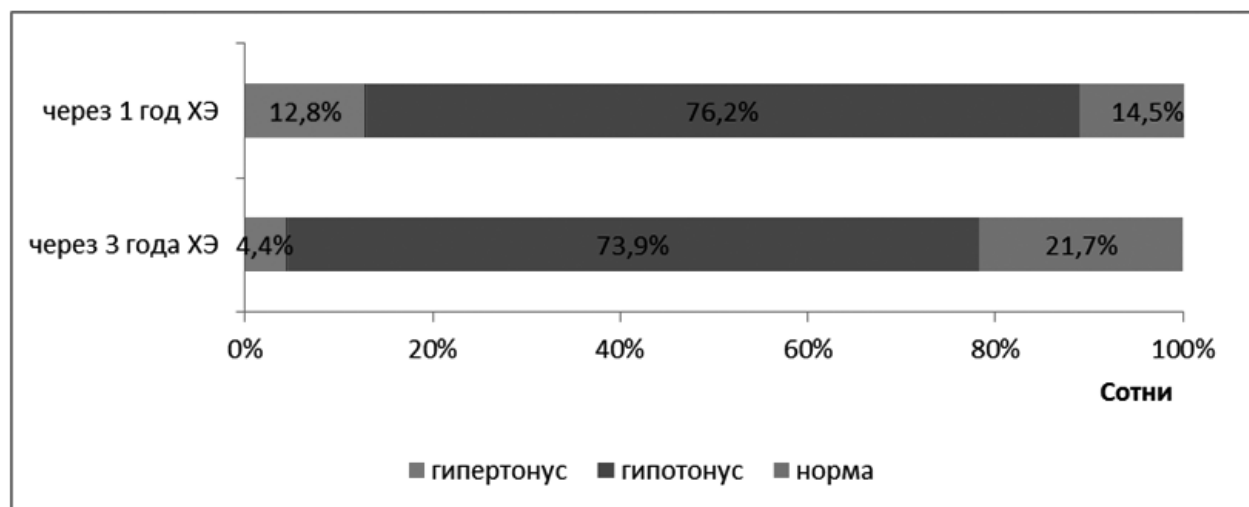
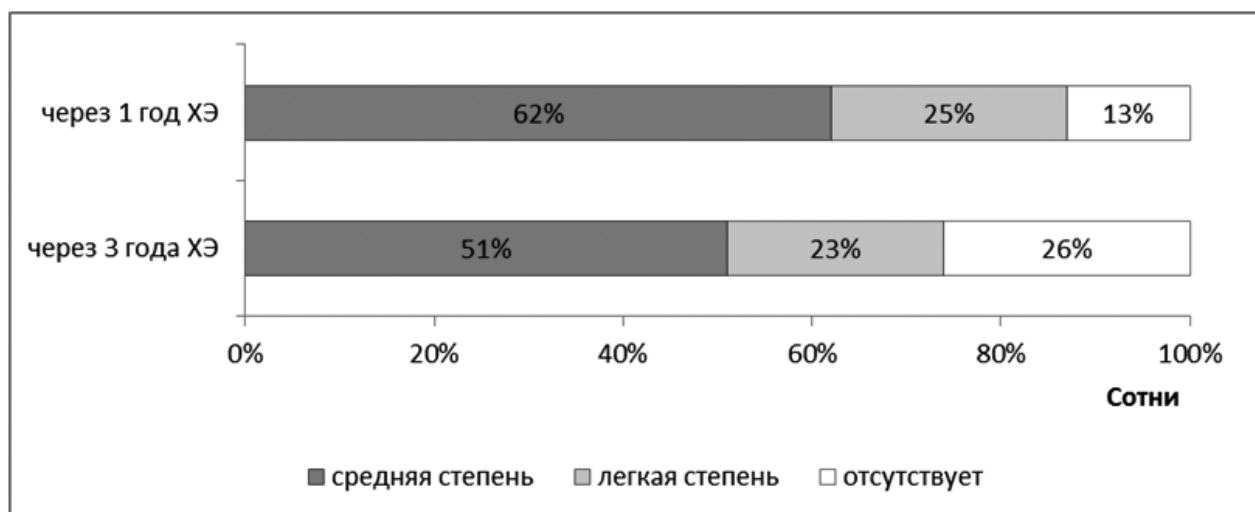


Рисунок 3.
Билиарная недостаточность у больных, перенесших холецистэктомию, через 1 и 3 года после операции (%)



73,9% больных, гипертонус – у 4,4% больных, и у 21,7% больных он не был изменен.

По результатам ЭХДЗ у больных перенесших холецистэктомию, в большинстве случаев выявляется нарушение моторной функции билиарного тракта и холесекреции преимущественно в виде гипотонуса сфинктера Одди (более 74%) и гиперсекреторный тип желчеотделения (более 77%).

Для оценки степени тяжести БН у больных перенесших холецистэктомию, проводилось исследование биохимических свойств печеночной желчи, часовой дебит основных ее компонентов и стимулированный дебит желчи и ее компонентов через 1 и 3 года после операции (табл. 2).

Результаты биохимического исследования печеночной желчи у больных через 1 год после холецистэктомии указывают на снижение концентрации холевой кислоты (52% больных) и повышение содержания холестерина (82% больных). Холато-холестериновый коэффициент был статистически достоверно снижен у 90% больных, безусловно, за счет насыщения желчи холестерином. В печеночной желчи отмечалось достоверное повышение концентрации билирубина у 85% больных и кальция – у 67% больных. Отмечалось некоторое повышение концентрации фосфолипидов, однако фосфолипидно-холестериновый коэффициент снижался незначительно. Через 3 года после холеци-

стэктомии снижение концентрации холевой кислоты выявлено у 69,5% больных, увеличение концентрации холестерина – у 95,6% больных. Соответственно и величина холато-холестеринового коэффициента была в 2 раза ниже нормы. Содержание фосфолипидов практически не отличалось от контрольных величин. Фосфолипидно-холестериновый коэффициент, учитывая повышенную концентрацию холестерина, был ниже минимального значения нормы, однако это снижение носило недостоверный характер. Концентрация остальных показателей печеночной желчи не оказывала существенного значения на литогенные характеристики, но содержание билирубина было повышенным в 73,9% случаев.

Таким образом, результаты исследований показали, что у больных после холецистэктомии в печеночной желчи снижается содержание холевой кислоты и повышается концентрация холестерина, кальция и фосфолипидов, уменьшается холато-холестериновый и фосфолипидно-холестериновый коэффициент.

Более глубокое представление об изменении печеночной секреции дает изучение суммарного дебита желчи и ее компонентов, поступивших в двенадцатиперстную кишку за 1 час после введения раздражителя (стимулированная секреция). Исследования стимулированной секреции у больных после ХЭ показали снижение суммарного дебита практически всех компонентов желчи как в ранние сроки после операции, так и в отдаленный период (табл. 3).

Основным критерием, свидетельствующим о наличии БН и характеризующим степень ее выраженности, является суммарный дебит холевой кислоты (рис. 3).

Снижение суммарного дебита холевой кислоты через 1 год после операции наблюдается у 82% пациентов, что свидетельствует о наличии БН. Так, у 25% больных с ПХЭС выявлена БН легкой степени, средняя степень тяжести определялась у 625 пациентов и не выявлено нарушений только у 13% обследованных. Через 3 года после холецистэктомии БН присутствовала у 74% обследованных, при этом БН легкой степени встречалась у 23% больных, а средней – у 51%.

Выводы

У пациентов, перенесших холецистэктомию, выявлены существенные нарушения желчеобра-

зующей и желчевыделительной функции печени, с преобладанием гипотонического типа работы сфинктера Одди, гиперсекреторным типом желчеотделения, повышенным образованием кристаллов холестерина, билирубината кальция и микролитов, снижением суммарного дебита холевой кислоты и фосфолипидов. Более чем у 74% больных выявлена хроническая БН, из них у 51% изменения носят среднетяжелое течение. Проведение холецистэктомии нельзя рассматривать как конечный этап лечения ЖКБ. Операция избавляет больного от пораженного органа, но не приводит к нормализации физико-химического состава желчи, не устраняет ее литогенности и не предотвращает образование новых камней в желчевыводящих протоках.

Литература

1. Билиарная недостаточность. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. Методические рекомендации № 8 // Правительство города Москвы, Департамент здравоохранения. Составители: Лазебник Л.Б., Максимов В.А., Ильченко А.А., Мишушкин О.Н., Чернышев А.Л., Галкин В.А., Каратаев С.Д., Неронов В.А., Тарасов К.М., Ардатская М.Д., Шелемов Е.Е., Бунтин С.Е., Зеленцов С.Н., Мельников В.Л., Пархоменко Н.А., Воробьева И.Н., Власова Н.А., Делюкина О.В. – Москва, 2006. – 40 с.
2. Быстровская Е.А. Постхолецистэктомический синдром: клинические варианты, прогнозирование и профилактика: автореф. дисс. ... д.м.н. – М., 2010. – 38 с.
3. Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. – М.: Анахарсис, 2004. – 200 с.
4. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. – М.: Анахарсис, 2006. – 448 с.
5. Максимов В.А. Билиарная недостаточность / В.А. Максимов, А.Л. Чернышев, К.Л. Тарасов, В.А. Неронов. – М.: Адамант, 2008. – 232 с.
6. Максимов В.А. Современная терапия заболеваний органов пищеварения / В.А. Максимов, К.К. Далидович, А.Л. Чернышев, К.Л. Тарасов, В.А. Неронов. – М.: Адамант, 2009. – 384 с.
7. Максимов В.А. Патология гепато-билиарной системы и билиарная недостаточность. – М.: Адамант, 2009. – 496 с.
8. Тарасов К.М. Клинико-лабораторная оценка билиарной недостаточности у больных, перенесших холецистэктомию: автореф. дисс. ... к.м.н. – М., 1994. – 22 с.
9. Тарасов К.М. Билиарная недостаточность при заболеваниях печени и желчевыводящих путей: автореф. дисс. ... д.м.н. – М., 2001. – 36 с.
10. Чернышев А.Л. Нарушение желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени при заболеваниях органов пищеварения: автореф. дисс. ... д.м.н. – М., 1993. – 40 с.

УДК 616.36-002:615.065:636.082.455

**А.В. ГЕРАСИМЕНКО¹, Е.Ю. ЕРЕМИНА²,
И.В. ГЕРАСИМЕНКО², О.В. ЧЕРНОВА²**

¹ Мордовский республиканский перинатальный
клинический центр, г. Саранск

² Мордовский государственный университет им.
Н.П. Огарева, г. Саранск

Особенности лекарственного поражения печени у беременных

В статье приведены современные данные по проблеме лекарственных поражений печени (ЛПП) и ряд клинических наблюдений авторов. Указаны факторы риска ЛПП, основные механизмы и клинические варианты поражения печени, а также принципы диагностики и лечения ЛПП у беременных.

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, беременность, механизмы, клинические варианты, принципы диагностики, лечение.

**A.V. GERASIMENKO¹, E.YU. EREMINA²,
I.V. GERASIMENKO², O.V. CHERNOVA²**

¹Mordovian Center of Perinatology, Saransk

²Ogaryov Mordovian State University, Saransk

Characteristics of the drugs-induced liver injury in pregnancy

The article is devoted to the up-to-date data of the drug-induced liver diseases (DILD) problem and series of the clinical monitoring accomplished by the authors. It contains the DILD risk factors, the main mechanisms and the clinical variants of the liver injuries and the main DILD diagnostics and treatment principles in pregnancy.

Key words: drug-induced liver injury, pregnancy, mechanisms, clinical variants, diagnostics principles, treatment.

Контактное лицо:

Еремина Елена Юрьевна

доктор медицинских наук профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней
Мордовского государственного университет им. Н.П. Огарева, главный гастроэнтеролог Минздрава
Республики Мордовия, заслуженный врач РМ

430005, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68, тел. (834) 247-68-85, e-mail: eeu61@mail.ru

Лекарственные поражения печени (ЛПП) – это комплекс клинкомиорфологических изменений печени, которые возникают в ответ на действие различных лекарственных средств (ЛС). Печень является одним из основных звеньев биотрансформации лекарств в организме человека, поэтому ЛПП встречаются, по видимому, даже более часто, чем о том свидетельствует официальная медицинская статистика. Настоящее обстоятельство связано с несколькими факторами, среди которых: возможность латентного течения ЛПП, неадекватная трактовка клинической симптоматики и клинкомилабораторных показателей, недостаточно внимательное изучение анамнеза и высокая распространенность коморбидности. ЛПП сопровождаются напряженностью функционирования ферментных систем печени, осуществляющих биотрансформацию ЛС и в ряде случаев – ее

компенсаторной гиперплазией [10, 11]. Однако печень человека не способна постоянно компенсировать свои функции в условиях воздействия отрицательных гепатотропных факторов. В особенности это касается функционального состояния печени во время беременности.

Беременность – особое состояние женщины, требующее напряженной работы всех систем организма. Отдельным вопросом встает необходимость переосмысления границ нормы и патологии в клинкомилабораторных данных при обследовании беременных. В частности, до сих пор не до конца решены многие проблемы связанные с внутрпеченочным холестаазом у беременных, который может быть фоном для развития ЛПП или же их проявлением.

Высокий уровень развития современной медицины, в частности перинатологии, позволяет сохранять

беременность в самых сложных ситуациях. Это стало возможно благодаря совершенствованию методов диагностики и медикаментозной терапии беременных. Однако это же в определенной степени обострило проблему ЛПП у беременных. А, учитывая свободный доступ к медицинской информации и ЛС, активную рекламную деятельность представителей фармбизнеса в сочетании с полипрагмазией, затронувшей в полной мере и беременных, актуальность данной проблемы будет неуклонно возрастать.

Факторы, которые могут изменить функционирование печени во время беременности, могут быть подразделены на две основные группы [3, 6]:

1. Эндогенные, обусловленные:
 - а) изменением гормонального баланса в период беременности;
 - б) повышением нагрузки на печень, связанным с необходимостью

обезвреживания продуктов метаболизма плода;

в) стероид-модифицированным изменением нервной регуляции функций печени;

г) повышением внутрибрюшного давления и, как следствие, изменением гемо- и лимфоциркуляции в печени;

д) генетической предрасположенностью к ЛПП, опосредованной особенностями ферментных систем печени;

е) эффектом разведения крови вследствие повышения ОЦК;

ж) высокой распространенностью иммунологических расстройств и аутоиммунных заболеваний.

2. Экзогенные:

а) биологические (вирусные, бактериальные, протозойные инфекции);

б) химические (ЛС, химикаты);

в) алиментарные (несбалансированное питание, недостаток или избыток витаминов, микронутриентов, липотропных факторов).

Для обозначения потенциального риска ЛС для плода за рубежом применяют классификации категорий риска при беременности. Первая из них была введена в Швеции в 1978 г. (FASS), следующей была классификация FDA (1979), получившая наиболее широкое распространение в мире. На их основе в 1989 г. была разработана австралийская классификация ADEC. На основании рекомендаций FDA [12] выделяют следующие категории ЛС в зависимости от тератогенности:

- категория А: ЛС, входящие в эту группу, безвредны для плода на протяжении всей беременности;

- категория В: экспериментальные исследования не выявили тератогенного действия, либо наблюдаемые у животных осложнения не обнаружены у детей, матери которых принимали ЛС, входящие в эту группу;

- категория С: на животных выявлено тератогенное или эмбриотоксическое действие ЛС, контролируемых испытаний не проводилось, либо действие препарата не изучено;

- категория D: применение ЛС сопряжено с определенным риском для плода, однако польза от их применения превосходит возможное побочное действие;

- категория Х: доказано тератогенное действие препаратов этой группы, их прием противопоказан до и во время беременности.

В медицинской практике обычно используют упрощенную трактовку классификации FDA: А — отсутствие риска; В («best» — лучшие) — нет доказательств риска; С («caution» — осторожность) — риск не исключен; D («dangerous» — опасные) — риск доказан; Х — противопоказаны при

беременности. Если следом за названием препарата указано две буквы, то это свидетельствует о разном повреждающем эффекте лекарства на разных сроках беременности. Начиная с 1997 г., FDA разрабатывает новые регламентации по улучшению системы определения риска при беременности. Буквенные обозначения категорий риска в инструкции по медицинскому применению ЛС заменяются более подробной текстовой информацией об их безопасности в период гестации и кормления грудью. На основании этой информации в инструкциях представлены клинические рекомендации по применению ЛС и их дозированию у беременных [5].

Не оспаривая необходимость назначения ЛС беременным по показаниям [3], хотели бы остановиться на необходимости более строгого мониторинга побочных эффектов медикаментозной терапии у данной категории пациентов и, прежде всего, в плане развития ЛПП. По данным Мордовского республиканского клинического перинатального центра, число ЛПП у беременных растет год от года. За 2012 год, из числа госпитализированных в перинатальный центр, лекарственный гепатит был выявлен у 17 женщин на сроках беременности от 28 до 35 недель. Оценивая клиническую картину у данных пациенток можно утверждать, что в большинстве случаев ЛПП протекало бессимптомно. Только у двух женщин наблюдался кожный зуд и у 3 пациенток — желтуха. Других симптомов, характерных для поражения печени выявлено не было. Диагноз выставлялся на основе анамнеза, лабораторных и инструментальных исследований. Обследуемые пациентки находились в возрастной категории от 19 до 35 лет. У двух женщин беременность наступила путем экстракорпорального оплодотворения. У четырех женщин в анамнезе уже были беременности, но только у одной пациентки беременность закончилась родами. Заболеваний печени, приема или контакта с какими-либо гепатотоксичными веществами до наступления беременности выявлено не было. Только у двух женщин в анамнезе был хронический бескаменный холецистит и у одной пациентки диагностировано носительство цитомегаловируса и вируса простого герпеса. Все женщины на протяжении беременности принимали ЛС, перечень которых приведен в таблице 1.

По нашим наблюдениям, выраженность ЛПП находилась в прямой пропорциональной зависимости от количества ЛС принимаемых беременными, а также от длительности их применения. Возникшие случаи ЛПП были зарегистрированы на по-

следних неделях гестации, что могло быть связано с увеличением к концу беременности метаболитов эстрогенов, которые ингибируют выход желчных кислот из гепатоцитов, а также с внутривисцеральным холестазом, свойственным последнему триместру беременности. Застой желчи во внутривисцеральных протоках нарушает целостность мембран гепатоцита, действуя подобно детергенту. То же явление происходит с внутриклеточными мембранными органеллами. Очевидно, что определенное значение имеют и генетические особенности. В случае генетических мутаций белков-транспортеров солей желчных кислот на гепатоцитах [11], а также при наличии дефекта гепатоцеллюлярного транспортного белка MDR3, который контролирует секрецию фосфатидилхолина в желчь [10], резко повышается вероятность самоповреждения печеночных клеток и их чувствительность к ксеногенам.

Выделяют 4 основных патогенетических варианта развития ЛПП [4]: прямое токсическое действие ЛС на гепатоциты, токсическое действие метаболитов ЛС, иммуноаллергическое поражение печени и идиосинкразия. Как правило, лекарства, допущенные к применению при беременности, чаще вызывают прямое токсическое действие. В настоящее время разработаны удобные для практического использования биохимические критерии разграничения вариантов прямых гепатотоксичных эффектов [7]. Цитолитический вариант характеризуется следующими критериями: АЛТ ≥ 5 норм, АЛТ/ЩФ ≥ 5 , повышение ЛДГ, ферритина, сывороточного железа, прямой фракции билирубина. Холестатический вариант: ЩФ ≥ 2 норм, АЛТ/ЩФ < 2 , повышение ГГТП, холестерина, прямой фракции билирубина, желчные кислоты в крови. Смешанный вариант: АЛТ ≥ 2 норм, ЩФ ≥ 2 норм, $5 \geq \text{АЛТ/ЩФ} \geq 2$, повышение ГГТП, холестерина, прямой фракции билирубина, СОЭ, СРБ.

Согласно данным критериям, у 11 из наблюдаемых нами пациенток был диагностирован цитолитический вариант лекарственного гепатита (64,7%), у 3-х — холестатический (17,6%) и у 3-х — смешанный вариант (17,6%). Особенно высокими показателями цитолиза оказались у пациенток, в схемы лечения которых входили одновременно или последовательно назначаемые гормональные препараты (дюфастон, утрожестан) и поливитаминно-минеральные комплексы (элевит пронаталь, витрум пренатал).

Лечение беременных с диагностированным лекарственным гепатитом включало в себя отмену всех ЛС и назначение

Таблица 1.
Перечень лекарственных препаратов и значения лабораторных показателей у обследуемых беременных с лекарственным поражением печени

/н беременной	Принимаемые препараты	Общий билирубин, мкмоль/л	Прямой билирубин, мкмоль/л	АлТ, Е/л	АсТ, Е/л	ЩФ, Е/л
1 (ЭКО)	Утрожестан, дюфастон, элевит пронаталь, актовегин, фенюльс, сорбифер, кальций D ₃ -никомед, флебодиа	21,70	15,89	339,0	420,0	596
2 (ЭКО)	Утрожестан, дюфастон, элевит пронаталь, курантил, магне В ₆ , папаверин/но шпа, кальцецин, флебодиа	66,6	16,9	343,0	258,8	430
3	Дюфастон, элевит пронаталь, курантил, кальцецин, йодомарин	8,44	4,12	144,5	104,8	309
4	Элевит пронаталь, йодомарин	9,93	4,06	102,7	50,4	372,0
5	Элевит пронаталь	8,42	2,38	81,0	45,0	671,0
6	Утрожестан, дюфастон, витрум пренатал форте, курантил, фенюльс, сорбифер, фолио, магне В ₆ , папаверин	11,5	5,3	343,0	280,1	306,0
7	Дюфастон, элевит пронаталь, курантил, витамин В ₆ , В ₁₂ , магне В ₆ , рибоксин, ферроградумет	36,81	25,1	146	144	633,0
8	Элевит пронаталь, сорбифер, актовегин, курантил, канефрон, флебодиа, кокарбоксилаза	18,9	12,6	175,3	109,7	570,0
9	Сорбифер, дюфастон, курантил, дротаверин, рибоксин, магне-В ₆ , пимафуцин, ношпа	6,3	1,5	138,6	91,1	190,0
10	Дюфастон, элевит пронаталь, курантил, мальтофер, флебодиа, L-тироксин	75,7	52,2	343,0	293,3	535,0
11	Сорбифер, курантил, актовегин, тардиферон, флебодиа	10,7	4,1	88,0	47,4	387,0
12	Цефазалин, гордокс, дексаметазон, кальцецин	110,0	24,0	68,5	53,0	198,0
13	Мукалтин, препараты для наркоза, цефазолин	18,38	4,26	110,7	78,0	453,0
14	Элевит пронаталь, вильпрофен, йодомарин, курантил, хофитол, виферон (per rectum), хилак форте	8,7	6,2	503,8	198,5	559,0
15	Долегит, кордипин, курантил, вит. Е, фолиевая кислота, канефрон	9,9	2,4	64,4	71,0	245,0
16	Элевит пронаталь, сорбифер, курантил, кальцецин	7,2	3,7	176,8	135,1	480,0
17	Финлепсин, бруснивер, курантил, актовегин, феррум лекс, витрум пренатал форте, магnezия серноокислая	6,9	2,2	16,9	57,8	1288

препарата урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) (урсосана 12-13 мг/кг/сут в 1 или 2 приема) в сочетании с адеметионином (гептрал 800 мг/сут в/в капельно 10 дней, затем per os 1600 мг/сут. до 1 мес). При уровне сывороточных трансаминаз выше 5 норм назначали преднизолон в/в 60–90 мг/сут. или per os до 20 мг/сут. во II триместре и до 30 мг/сут. в III триместре. Проводимая терапия позволяла предотвратить прогрессирование патологического процесса в печени и развитие таких грозных осложнений как острый жировой гепатоз и фульминантная печеночная недостаточность, пролонгировать сроки гестации, проводить профилактику респираторного дистресс-синдрома у новорожденного. Учитывая высокий риск развития кровотечения вследствие коагулопатии, родоразрешение проводилось путем кесарева сечения под перидуральной анестезией. Нормализация показателей активности сывороточных трансаминаз в послеродовом периоде происходила постепенно и требовала пролонгирования гепатопротекторной терапии УДХК и пероральной формой адеметионина на весь период до нормализации «печеночных проб». У трети пациенток в послеродовом периоде отмечался кратковременный (3–5 дней) подъем активности сывороточных трансаминаз, не потребовавший усиления медикаментозной терапии. Среди детей, рожденных от наблюдаемых нами женщин, значительных отклонений в состоянии здоровья выявлено не было. Семь новорожденных получили оценку по шкале Апгар – 7/7, четверо – 8/8, шесть – 8/9.

Приведенные данные свидетельствуют о важности продолжения углубленных исследований влияния ЛС на организм беременных, прежде всего, на состояние печени, в том числе тех ЛС, которые не являются строго противопоказанными, а иногда, как поливитаминно-минеральные комплексы для беременных, показанными для применения у беременных. В этой связи следует еще раз отметить, что печень при беременности становится особо уязвимой не только по отношению к ЛС, но и к витаминам, минеральным элементам, растительным средствам, БАДам и особенно к поликомпонентным препаратам и схемам. У наблюдаемых нами беременных в перечне принимаемых ЛС, «ответственных» за развитие ЛПП превалировали высокодозовые витаминно-минеральные комплексы (элевит пронаталь, витрум пренатал форте).

Единственным способом избежать увеличения частоты случаев ЛПП является снижение лекарственной нагрузки на организм беременной

и, прежде всего, за счет ЛС, не являющихся абсолютными показанными в каждой конкретной ситуации. В случаях, когда это невозможно, любое медикаментозное лечение следует проводить под динамическим контролем биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ, билирубин, γ -глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза и ее плацентарная фракция).

Одной из первоочередных задач стоит организация правильного питания беременных, получающих медикаментозную терапию. Выполняя синтетическую и детоксикационную функцию, печень постоянно нуждается в сбалансированном поступлении эссенциальных микронутриентов, достаточном количестве белков, жиров и углеводов. Стратегия питания «за двоих» при беременности является ошибочной. Избыточная калорийность пищи приводит к увеличению в гепатоцитах прекурсоров синтеза жирных кислот, триглицеридов и холестерина, что может способствовать возникновению стеатоза печени. Свыше 20 миллионов химических реакций в печени за одну минуту требуют постоянного восполнения субстратов реакции и ферментов для них, а для этого необходимо регулярное и рациональное питание.

Наблюдаемое в настоящее время чрезмерно широкое и далеко не всегда оправданное использование высокодозовых поливитаминно-минеральных препаратов может быть рекомендовано беременным только на фоне полноценного питания и только ограниченными курсами (обычно по 2 недели). При назначении витаминно-минеральных комплексов, а также отдельных минералов или витаминов для достижения максимальной эффективности следует обязательно учитывать их совместимость. Так, часто назначаемые препараты кальция и железа (в т.ч. в составе поликомпонентных ЛС) при беременности следует принимать лишь последовательными курсами. Это связано с антагонистическими отношениями микроэлементов кальция и железа [2]. Обычно в витаминно-минеральных комплексах 10-30 % витамина В₁₂ под действием железа, меди, аскорбиновой кислоты и тиамин превращаются в неактивные метаболиты [8]. Поэтому надежда только на таблетированный витамин может усугубить анемию, а органические молекулы неактивного кобальтина непредсказуемым образом действовать на структуры гепатоцита. Учитывая случаи ЛПП у беременных при приеме препаратов кальция с D₃, их назначение представляется нам также не всегда однозначно оправ-

данным. Витамин Д способен синтезироваться в коже из холестерина под воздействием УФ-излучения, поэтому в летне-весеннее время более целесообразно назначение органической соли кальция совместно с длительными ежедневными прогулками под открытым небом. К тому же, наиболее высокой биодоступностью обладает кальция лактат и кальция глюконат [1].

Следует учитывать, что поликомпонентные высокодозовые витаминно-минеральные комплексы вовсе не так безопасны, как об этом утверждается в рекламе и часто не обладают тем набором свойств, которые она обещает. Так, например, результаты Британского исследования применения высоких доз витамина С и Е беременными для профилактики преэклампсии показали, что витамины не только не защищали беременных от данного осложнения, но, напротив, способствовали его развитию. У женщин, получавших высокие дозы витаминов С и Е, преэклампсия возникла на неделю раньше, чем у женщин принимающих плацебо. Кроме того, у женщин, принимавших витамины, дети с низкой массой тела рождались на 15% чаще, чем у женщин из контрольной группы [9]. Установлена связь между некоторыми врожденными дефектами у детей и высоким потреблением витамина А во время беременности, особенно на ее ранних сроках [9].

К сожалению, беременные слабо информированы об опасности медикаментозной терапии, что в условиях доступности приводит к неоправданно широкому и неконтрольному употреблению высокодозовых витаминно-минеральных комплексов, растительных средств, БАДов. Особой опасности подвергаются женщины, длительно использующие дорогостоящие высокодозовые витаминные комплексы, обеспечивающие 100% усваиваемость. Любой витаминный комплекс, из какого бы сырья он не производился, состоит, прежде всего, из синтетически синтезированных витаминов. Часть витаминов действительно имеют природное происхождение, но для того, чтобы их можно было применять как ЛС, их из этого природного сырья извлекают, очищают и модифицируют. В процессе извлечения и очистки используются методы перекристаллизации, которые не влияют на химический состав молекулы, однако разрушают ее биологическую структуру, в частности, те сложные биоконплексы, которые образуют эти вещества с водой [9]. Таким образом, получая химически то же самое вещество, с точки зрения биофизики, получают качественно другой продукт, с иными биологиче-

скими свойствами. Поэтому все витаминные комплексы, признанные ЛС, являются биологически чуждыми организму веществами, к употреблению которых он генетически не готов. Именно поэтому в простых поливитаминных комплексах дозы витаминов обычно сильно превышены т.к. непосредственно из таблетки может быть усвоена лишь их небольшая часть. Для того, чтобы бороться с этим явлением были созданы высокодозовые витамины нового поколения - это как раз те дорогие витамины, которые мы видим сегодня на прилавках аптек. Их отличие состоит в том, что витаминам стали придавать легкоусвояемую организмом форму [9]. Чаще всего таблетки содержат не сам витамин, а искусственно созданный биокомплекс, который сразу и почти на 100 % усваивается организмом, а это далеко не всегда безопасно.

Проблема заключается еще и в том, что организм перестает вырабатывать вещества, необходимые для получения этих витаминов и микроэлементов из пищи и таким образом никак не контролирует их потребление. Сколько витамина принято — столько и усвоилось, вне зависимости от того количества, которое действительно необходимо для организма. А это как раз опасно. Последствиями чрезмерного и длительного употребления витаминов могут быть многочисленные отравления, опасные проявления гипervитаминозов, гормональные нарушения. Препараты, содержащие десятки активных компонентов, приводят к активации иммунной системы, не безопасной для беременных, изменению функционирования ферментных систем печени, почек, надпочечников и, в целом, — гормональной системы. Таким образом, мы приходим к выводу, что предполагаемые эффекты от применения витаминов и минералов не учитывают всего многообразия функционирования человеческого организма. Поэтому даже при их аргументированном

назначении следует осуществлять индивидуальный подход, учитывая совместимость компонентов, особенности течения беременности и сроки гестации, состояние печени и других систем организма беременной. Физиологическая потребность в тех или иных витаминах и микроэлементах меняется в зависимости от периода беременности и даже от сезона года. Существенное значение в обеспечении организма беременной витаминами играет нормализация кишечной микрофлоры, ибо хорошо известно, что здоровье печени тесно связано с состоянием кишечника. Изменение кишечного барьера в условиях дисбиоза имеет существенное значение в развитии или прогрессировании патологии печени, т.к. продукты жизнедеятельности кишечной микрофлоры обезвреживаются микросомальными ферментами гепатоцитов. Нормально функционирующая микрофлора кишечника способна в полной мере обеспечить потребность организма в витамине К, витаминах группы В, пантотеновой и фолиевой кислоты, а также других необходимых веществах. Она способствует сохранению активной перистальтики кишечника и всасыванию кальция. Поэтому питание беременной должно содержать пищевые волокна и олигосахариды, т.к. эти компоненты являются питательными субстратами для кишечных микроорганизмов.

В заключение хотелось бы выделить некоторые особенности течения наблюдаемых нами случаев ЛПП у беременных [3]:

1. Длительная малосимптомность или асимптомность клиники ЛПП с манифестацией лишь на стадии выраженных нарушений функций печени. В большинстве случаев повышение активности сывороточных трансаминаз выявлялось случайно при плановом обследовании.

2. Превалирование цитолитического биохимического синдрома с тенденцией к прогрессированию по

мере увеличения срока беременности и постепенному снижению после родоразрешения.

3. Сложность дифференциальной диагностики из-за атипичности клиники, частой коморбидности, невозможности проведения высокоинформативных методов исследования (КТ, МРТ, ЭРПХГ, биопсия печени и др.).

4. Необходимость динамического многокомпонентного мониторинга показателей функций печени и гемостаза у пациенток с ЛПП, т.к. при отсутствии должного контроля и лечения заболевание прогрессирует и имеется риск развития острой жировой печени беременных и фульминантной печеночной недостаточности.

5. Предпочтительным способом родоразрешения беременных с ЛПП является кесарево сечение (с учетом высокого риска кровотечения вследствие коагулопатии) под перидуральной анестезией (с учетом гепатотоксичности анестетиков, применяемых для общей анестезии).

6. С учетом длительной нормализации активности сывороточных трансаминаз после родоразрешения, лечение ЛПП должно быть продолжено у женщины и в послеродовом периоде — в родовспомогательном учреждении, а затем в амбулаторных условиях у гастроэнтеролога или терапевта. При этом следует учитывать, что в раннем послеродовом периоде в течение нескольких дней может отмечаться продолжающийся рост активности показателей печеночного цитолиза.

7. Каждое ЛС является потенциальным гепатотоксином, поэтому медикаментозная терапия при беременности должна производиться только строго по индивидуальному медицинским показаниям, в безопасных дозировках и минимальной продолжительностью, а ее ожидаемая польза должна превалировать над возможным риском для здоровья женщины и плода.

Литература

1. Громова О.А. Органические соли кальция: перспективы использования в клинической практике / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, И.В. Гоголева и др. // РМЖ. — 2012. — № 28 (12). — С. 46-49.
 2. Дроздов В.Н. Эффективность всасывания железа при раздельном и одновременном приеме с кальцием / В.Н. Дроздов, К.К. Носкова, А.В. Петраков // Терапевт. — 2007. — № 9. — С. 47-51.
 3. Еремина Е. Ю. Лекарственный гепатит у беременных // Проблемы женского здоровья. — 2011. — № 4 (6). — С. 46-51.
 4. Ковтун А.В. Лекарственно-индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение / А.В. Ковтун, А.В. Яковенко // Лечащий врач. — 2011. — № 2. — С. 11-15.
 5. Хубиева М.Ю. Актуальные проблемы мониторинга эффективности и безопасности медицинской продукции в РФ / М.Ю. Хубиева, А.М. Власов, С.В. Глаголев и др. // Вестник Росздравнадзора. — 2010. — № 2. — С. 29-41.

6. Beninchoi C. Criteria of drug-induced liver disorder. Report of an international consensus meeting // J. Hepatol. — 1990. — 19. — P. 272-6.
 7. Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy // J. Rare Dis. — 2006. — 2. — 26.
 8. Herbert V. Multivitamin/mineral food supplements containing vitamin B₁₂ may also contain analogues of vitamin B₁₂. / V. Herbert, G. Drivas, R. Foscolbi et al. // Engl J Med. — 1982. — Vol. 307 (4). — P. 255-256.
 9. <http://www.mirwomne.ru/beremennost/articles/vitamini-i-badi-vo-vremya-eremennosti>
 10. Jacquemin E. Heterozigous njn-sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy / E. Jacquemin, D. Cresteil, S. Manouvrier et al. // Lancet. — 2009. — Vol. 353 (9148). — P. 210-211.
 11. Lammert F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management / F. Lammert, H.U. Marschall A. Giantz, S. Mattem // J. Hepatol. — 2010. — Vol. 33 (6). — P. 1012-1021.
 12. U.S. Food and Drug Administration. Pregnancy labeling // FDA Drug Bull. — 1979. — Vol. 9. — P. 23-24.

УДК 616.366-003.7

**Э.В. ТРИФОНОВА, Т.В. САЙФУТДИНОВА,
Р.Г. САЙФУТДИНОВ**

Казанская государственная медицинская академия
МСЧ ОАО «Татнефть» и г. Альметьевска, г. Альметьевск

Отличие клиники ЖКБ у мужчин и женщин

Изучены гендерные различия клиники ЖКБ. Для этого обследован 391 больной ЖКБ в возрасте 21-70 лет: 197 мужчин (средний возраст 47,9±1,6 лет) и 194 женщины (средний возраст 44,8±0,6 лет). УЗИ проводили на ультразвуковом сканирующем комплексе HDI-3000, работающем в режиме «реального времени». Статистический анализ осуществлен в Excel. Показатели считали значимыми при $p < 0,05$. Выявлено, что холецистолитиаз достоверно преобладает у женщин, чем у мужчин, в возрасте 21-30, 51-60 и 61-70 лет. В 41-50 лет ЖКБ встречается чаще у мужчин. Латентная форма чаще выявляется у мужчин, чем у женщин. Так, в возрасте 21-30, 31-40 лет — в 2 раза, в 41-50 лет — в 3,4 раза. Диспепсическая форма ЖКБ и вариант с желчными коликами достоверно чаще выявляется у женщин, чем у мужчин. При латентной форме ЖКБ у мужчин, по сравнению с женщинами, достоверно чаще встречаются единичные камни (63 и 37%, соответственно). Множественные камни встречаются чаще у женщин по сравнению с мужчинами (58,8 и 41,2%, соответственно). Билиарный сладж, при данной форме ЖКБ, обнаруживается примерно одинаково как среди женщин, так и мужчин.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, клиника, гендерные различия.

**E.V. TRIFONOVA, T.V. SAIFUTDINOVA,
R.G. SAIFUTDINOV**

Kazan State Medical Academy
Clinic of Open joint-stock society «Tatneft», Almetyevsk

Gender differences of the clinic of gallstone disease

Gender differences of clinic of Gallstones diseases (GSD) are studied. 391 patients of GSD at the age of 21-70 years are for this purpose surveyed: 197 men (middle age of 47,9±1,6 years) and 194 women (middle age of 44,8±0,6 years). Ultrasonography carried out on the ultrasonic scanning HDI-3000 complex working in a mode «real time». The statistical analysis is carried out in Excell. Indicators considered significant at $p < 0,05$. It is revealed that cholecystolithiasis authentically prevails at women, than at men, at the age of 21-30, 51-60 and 61-70 years. In 41-50 years of GSD meets more often at men. The latent form comes to light at men, than at women more often. So, at the age of 21-30, 31-40 years — twice, in 41-50 years — by 3,4 times. The GSD dyspepsia's form and option with biliary pains comes to light at women, than at men authentically more often. At the GSD latent form at men, in comparison with women, single stones (63 and 37%, respectively) authentically more often meet. Multiple stones meet more often at women in comparison with men (58,8 and 41,2%, respectively). Biliary sludge, at this form of GSD, it is found approximately equally as among women, and men.

Key words: gallstone disease, clinic, gender differences.

Контактное лицо:

Сайфутдинова Татьяна Васильевна

ассистент кафедры терапии и семейной медицины Казанской государственной медицинской академии
240012, г. Казань, ул. Муштары, д. 11, e-mail: rgsbancorp@mail.ru

Введение. Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) занимает второе место по частоте после ЯБЖ и ЯБЛДПК среди заболеваний желудочно-кишечного тракта. В разных регионах ею болеют от 10 до 30% населения [8, 3, 14, 11, 15]. Произошло «омоложение» данного заболевания и увеличилась заболеваемость среди мужчин и больных с нормальной массой тела [5].

В доступной нам литературе мы не нашли работ, посвященных описанию особенностей клиники ЖКБ среди мужчин. Все источники лишь отмечают преобладание ЖКБ в 3-6 раз у женщин, по сравнению с мужчинами [2, 3, 12, 13]. Так, Д.И. Кривицкий с соавт. (1987) исследовали 20-35- и 36-60-летних больных ЖКБ [4].

В первой группе из 210 пациентов было 199 женщин (т.е. 94,7%), во второй — из 100 — 86 женщин (т.е. 86%). Также нет описания гендерных различий клиники ЖКБ.

Цель исследования — изучить гендерные различия клиники ЖКБ.

Материалы и методы. Нами в МСЧ ОАО «Татнефть» обследован 391 больной ЖКБ в возрасте 21-70 лет: 197 мужчин (средний возраст 47,9±1,6 лет) и 194 женщины (средний возраст 44,8±0,6 лет). Общий анализ крови выполнен на гематологическом анализаторе «SE-9000» фирмы «Sysmex» (Япония), биохимический — на анализаторе «Pronto» (Италия) с использованием фирменных реактивов. Уровень холе-

стерина липопротеинов и самих липопротеинов (ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП, хиломикроны) исследован на аппарате для электрофореза липопротеинов «Microtech 648 PC» фирмы «Interlab» (Италия) по программируемой методике «Lipoproteins» с применением реактивов «Interlab». УЗИ проводили на ультразвуковом сканирующем комплексе HDI-3000, работающем в режиме «реального времени» с использованием секторных датчиков с углом сканирования 115° и частотой 3,5 и 5,0 МГц. Статистический анализ осуществлен в Excel. Показатели считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Клиническая картина пациентов с ЖКБ, вошедших в исследование, представлена в таблице 1.

Таблица 1.
Клинические формы ЖКБ в зависимости от пола (n=391)

Клинические формы	Пол				p	Всего	
	Женщины		Мужчины			n	%
	n	%	n	%			
Латентная	107	55,1	172	87,3	<0,05	279	71,3
Диспепсическая	57	29,4	15	7,6	<0,001	72	18,4
Желчные колики	30	15,5	10	5,1	<0,005	40	10,3
Итого	194	100	197	100		391	100

Как видно из данной таблицы, чаще встречается латентная форма заболевания (71,3%). Наши результаты практически совпадают с литературными. Так, Н.Н. Малиновский и Е.А. Решетников (1988) у 70% пациентов с камнями в желчном пузыре (ЖП) описывают бессимптомное течение [6]. Согласно В.И. Цицерову (1996) при ЖКБ «бессимптомное камненосительство» имеется в 70-80% случаях [10]. Также из данной таблицы отмечается достоверно большая встречаемость латентной формы среди мужчин (87,3%).

Диспепсическая форма и вариант клиники с желчными коликами более характерны для женщин: 29,2 и 15,4%; против 7,6 и 5,1 у мужчин, соответственно.

Пациенты, имеющие диспепсический вариант ЖКБ, жаловались на: боли и ощущение дискомфорта в области правого подреберья, постоянные или периодические, не связанные с приемом пищи (17%); боли и ощущение дискомфорта в области правого подреберья, связанные с приемом пищи (36%); ощущение горечи во рту (38%); тошноту (5%); изжогу (1%); отрыжку (1%); неустойчивый стул с преобладанием запоров (5%). Больные с желчными коликами характеризовались болевым синдромом, появившимся чаще всего после изменения диеты (употребления жирной пищи или грубом нарушении частоты приема пищи). Боль в основном irradiровала вправо, вверх (плечо, лопатку). Картина сопровождалась повышением температуры тела от субфебрильных

до фебрильных значений. В этом плане отличий от литературных данных мы не выявили [8, 3].

По нашим данным ЖКБ чаще встречается в возрасте 31-60 лет, с пиком в 41-50 лет (табл. 2). Наименьшая встречаемость наблюдается в 61-70 лет. Л.В. Поташов с соавт. (1993) с 1979 по 1989 гг. наблюдали 1240 больных ЖКБ [7]. Из них в возрасте 16-35 лет было 190 чел. (15,3%): 91,1% женщин и 8,9% — мужчин. С 1971 по 1975 гг. в хирургических отделениях Московской городской больницы № 70 находилось 3439 больных ЖКБ, среди которых было 149 лиц молодого возраста (15-30 лет) (4,3%): 10 мужчин и 139 женщин (Сапожников В.М., 1978) [9]. По данным В.А. Максимова (2013) в возрасте от 21 до 30 лет ЖКБ страдает 3-4% населения, от 41 до 50 лет — 5%, старше 60 лет — 20%, старше 70 лет — до 30% [5] (табл. 2).

Из данной таблицы также видны некоторые гендерные различия. Так, холецистолитиаз достоверно преобладает у женщин в возрасте 21-30, 51-60 и 61-70 лет. В 41-50 лет ЖКБ встречается чаще у мужчин (в 1,3 раза) (p<0,05). Таких данных в литературе мы не встретили.

Латентная форма ЖКБ чаще встречается в возрасте 31-60 лет, с пиком в 41-50 лет. Ее мало в возрасте 21-30 и 61-70 лет. В возрасте 21-30, 31-40, 41-50 лет данная форма достоверно (почти в 2 раза) чаще выявляется у мужчин.

Диспепсическая форма ЖКБ достоверно чаще выявляется у женщин по сравнению с мужчинами.

Вариант ЖКБ с желчными коликами также явно преобладает у женщин, по сравнению с мужчинами. Этот вариант реже встречался в возрасте 21-30 и 61-70 лет у всех.

Единичные камни чаще встречались при латентной, реже при диспепсической форме ЖКБ и менее всего при варианте с желчной коликой (51,2; 33,3 и 15,0%, соответственно) (табл. 3). В то же время при наличии множественных камней в желчном пузыре (ЖП), клиническая картина имела почти противоположную картину (16,9; 23,6 и 62,5%, соответственно). При наличии билиарного сладжа чаще наблюдалась клиника диспепсического варианта ЖКБ (табл. 3).

У наших больных, при латентной форме ЖКБ у мужчин, по сравнению с женщинами, достоверно чаще встречались единичные камни (63 и 37%, соответственно). Множественные камни обнаруживались чаще у женщин, по сравнению с мужчинами (58,8 и 41,2%, соответственно). У них же ЖКБ протекала чаще в виде желчной колики. Билиарный сладж, при данной форме ЖКБ, обнаруживался примерно одинаково как среди женщин, так и мужчин. По данным И.Н. Григорьевой (2011) распространенность билиарного сладжа в общей популяции составляет 1,7-4%, среди лиц с гастроэнтерологическими жалобами — 7,5% [1].

При диспепсическом варианте ЖКБ единичные, множественные камни и билиарный сладж преобладал у женщин по сравнению с мужчинами.

Таблица 2.
Частота выявления клинических форм ЖКБ в зависимости от возраста и пола (n=391)

№	Возраст (годы)	Клинические формы												Итого.	
		Латентная		Диспепсическая				Желчные колики				Возрастная встречаемость ЖКБ			
		п ж/м	% ж/м	п ж/м	% ж/м	п ж/м	% ж/м	п ж/м	% ж/м	п ж/м	% ж/м	п ж/м	% ж/м		
1	21-30	12 4/8	4,4 33,3/66,7**	5 4/1	7,3 80,0/20,0**	6 5/1	15,1 83,3/16,7**	23 13/10	5,9 56,5/43,5*						
2	31-40	62 21/41	22,1 33,3/66,7**	16 13/3	22,8 81,25/18,75**	10 7/3	24,2 70,0/30,0**	88 41/47	22,5 46,6/53,4						
3	41-50	109 35/74	39,0 32,1/67,9**	25 19/6	34,2 76,0/24,*0	15 11/4	38,6 73,3/26,7**	149 65/84	38,1 43,6/56,4*						
4	51-60	88 43/45	31,6 48,8/51,2	24 19/5	33,3 79,2/20,8**	8 6/2	20,4 75,0/25,0**	120 68/52	30,7 56,7/43,3*						
5	61-70	8 4/4	2,9 50,0/50,0	2 2/0	2,4 100/0	1 1/0	1,7 100,0/0	11 7/4	2,8 63,6/36,4**						
	Итого	279 107/172	71,3	72 57/15	18,4	40 30/10	10,3	391 194/197	100						

P* < 0,05, ** < 0,01 между женщинами и мужчинами

Таблица 3.
Частота выявления клинических форм ЖКБ у мужчин и женщин в зависимости от количества камней в желчном пузыре (n=391)

№	Кол-во камней в ЖП	Клинические формы												Итого	
		Латентная		Диспепсическая				Желчные колики				Итого			
		п ж/м	% ж/м	п ж/м	% ж/м	п ж/м	% ж/м	п ж/м	% ж/м	п ж/м	% ж/м	п ж/м	% ж/м		
1	Един.	143 40/103	51,2 28,0/72,0**	24 20/4	33,3 83,3/16,7**	6 4/2	15,0 66,7/33,3*	173 64/109	44,2 37,0/63,0*						
2	Множ.	47 27/20	16,9 57,4/42,6*	17 14/3	23,6 82,3/17,7**	25 19/6	62,5 76,0/24,0**	89 60/29	22,8 67,4/32,6*						
3	Бил.слад.	89 40/49	31,9 44,9/55,1	31 23/8	43,1 74,2/25,8**	9 7/2	22,5 77,8/22,2**	129 70/59	33,0 54,3/45,7						
	Итого	279 107/172	71,3	72 57/15	18,4	40 30/10	10,3	391 194/197	100						

P* < 0,05, ** < 0,01 между женщинами и мужчинами

При варианте ЖКБ с желчными коликами картина была практически идентична диспепсической форме.

Выводы

1. ЖКБ чаще встречается в возрасте 31-60 лет, с пиком в 41-50 лет. Наименьшая встречаемость наблюдается в 61-70 лет. Холецистолиаза достоверно преобладает у женщин, чем у мужчин, в возрасте 21-30, 51-60 и 61-70 лет. В 41-50 лет ЖКБ встречается чаще у мужчин (в 1,3 раза).

2. У обследованных лиц с ЖКБ в 71,3% случаев выявляется латентная форма. Диспепсический вариант и желчные колики достоверно чаще встречаются среди женщин, латентное течение - среди мужчин (87,3%). Латентная форма ЖКБ чаще

встречается в возрасте 31-60 лет. Ее мало в возрасте 21-30 и 61-70 лет. Данная форма чаще выявляется у мужчин, чем у женщин. Так, в возрасте 21-30, 31-40 лет — в 2 раза, в 41-50 лет — в 3,4 раза. Диспепсическая форма ЖКБ достоверно чаще выявляется у женщин, чем у мужчин. Вариант ЖКБ с желчными коликами также явно преобладает у женщин, по сравнению с мужчинами. Они реже встречаются в 21-30 и 61-70 лет.

3. Единичные камни чаще встречаются при латентной, реже при диспепсической форме ЖКБ и, менее всего при варианте с желчной коликой (51,2; 33,3 и 15,0%, соответственно). В то же время при наличии множественных камней в ЖП, клиническая картина имела

почти противоположную картину (16,9; 23,6 и 62,5%, соответственно). При наличии билиарного сладжа сильнее преобладает клиника диспепсического варианта ЖКБ. При латентной форме ЖКБ у мужчин, по сравнению с женщинами, достоверно чаще встречаются единичные камни (63 и 37%, соответственно). Множественные камни встречаются чаще у женщин по сравнению с мужчинами (58,8 и 41,2%, соответственно). Билиарный сладж, при данной форме ЖКБ, обнаруживается примерно одинаково как среди женщин, так и мужчин.

4. При диспепсическом варианте и ЖКБ с желчными коликами единичные, множественные камни и билиарный сладж преобладают у женщин по сравнению с мужчинами.

Литература

1. Григорьева И.Н. Основные факторы риска и качество жизни у больных ЖКБ / И.Н. Григорьева, Т.И. Романова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2011. — № 4. — С. 21-25.
2. Дедерер Ю.М. Желчнокаменная болезнь / Ю.М. Дедерер, Н.П. Крылова, Г.Г. Устинов. — М.: Медицина, 1983. — 176 с.
3. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей / А.А. Ильченко. — М.: МИА, 2011. — 880 с.
4. Кривицкий Д.И. Возрастные особенности клинических проявлений ЖКБ / Д.И. Кривицкий, Н.Н. Гвоздяк, В.А., З.З. Параций // Врач. дело (Киев). — 1987. — № 8. — С. 80-83.
5. Максимов В.А. Патология гепато-билиарной системы и билиарная недостаточность / В.А. Максимов. — М.: АдамантЪ, 2013. — 496 с.
6. Малиновский Н.Н. Клиническое течение и лечение камней желчного пузыря / Н.Н. Малиновский, Е.А. Решетников // Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова. — 1988. — № 2. — С. 32-36.
7. Поташов Л.В. ЖКБ у лиц молодого возраста / Л.В. Поташов, Т.Д. Фигурина, Н.А. Колпаков // Клиническая Медицина. — 1993. — № 1. — С. 25-27.
8. Рыжкова О.В. Клинико-патогенетические особенности, распространенность и лечение желчнокаменной болезни у работников нефтяной промышленности Татарстана с позиции системного подхода / О.В. Рыжкова: автореф. дис. ... док. мед. наук. — Казань, 2007. — 46 с.
9. Сапожников В.М. Некоторые особенности ЖКБ у лиц молодого возраста / В.М. Сапожников // Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова. — 1978. — № 7. — С. 18-21.
10. Цицеров В.И. Распространенность холелитиаза и его ультразвуковая диагностика / В.И. Цицеров: дис. ... канд. мед. наук. — М., 1996. — 181 с.
11. Kratzer W. Gallstone prevalence and risk factors for gallstone disease in an urban population of children and adolescents / W. Kratzer, T. Walcher, F. Arnold, A.S. Akinli et al. // Z Gastroenterol. — 2010. — Vol. 48 (6). — P. 683-687.
12. Shaffer E.A. Gallstone disease: Epidemiology of gallbladder stone disease / E.A. Shaffer // Best Pract Res ClinGastroenterol. — 2006. — Vol. 20 (6). — P. 981-996.
13. Shengelia M. Inflammatory markers of gallstones disease in menopausal women / M. Shengelia, N. Intskirveli, N. Gogebashvili // Georgian Med News. — 2012. — Vol. 208. — P. 52-55.
14. Ursafalk: Primary Biliary Cirrhosis. Dyspeptic Complaints. Cholesterol Gallstones. Dr. Falk Pharma GmbH. — 2008. — 198 p.
15. Xu Q. Prevalences of and risk factors for biliary stones and gallbladder polyps in a large Chinese population / Q. Xu, L.Y. Tao, Q. Wu, F. Gao et al. // HPB (Oxford). — 2012. — Vol. 14 (6). — P. 373-381.

УДК 57.083.18:611.33

**Ю.П. УСПЕНСКИЙ¹, Н.В. БАРЫШНИКОВА^{1,2},
О.Ю. ОРЛОВ², Л.Н. БЕЛОУСОВА³, И.А. ЛОЕВА³**¹Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова²Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы, г. Санкт-Петербург³Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова

Дыхательный аммонийный тест в диагностике инфекции *HELICOBACTER PYLORI*: преимущества и недостатки

В статье представлена динамическая оценка информативности неинвазивного дыхательного аммонийного теста («Хелик-тест», ООО «Ассоциация медицины и аналитики», Санкт-Петербурга) по сравнению с другими методами диагностики *Helicobacter pylori*. Верификация *Helicobacter pylori* проводилась с помощью быстрого уреазного теста, «Хелик-теста», гистологического метода, молекулярно-генетического исследования (полимеразная цепная реакция — ПЦР). В результате показатели «Хелик-теста» были определены как промежуточные, сопоставимые с данными гистологического метода и ПЦР. Сравнение результатов «Хелик-теста» и гистологического метода показало тенденцию к повышению частоты их совпадения: в 2008-2009 гг. — 70%, в 2012-2013 гг. — 85%, что говорит о повышении эффективности дыхательного теста и совершенствовании методики его выполнения. В статье обсуждаются возможные ошибки методики, способные повлиять на результат теста: например, дыхание ртом, уменьшающее интенсивность сигнала, может привести к ложноотрицательному результату, а избыточный контакт раствора карбамида со слизистой ротовой полости может привести к ложноположительному результату вследствие активности уреазопродукторов полости рта. При соблюдении правил проведения «Хелик-тест» может быть рекомендован как для первичной, так и для вторичной (после лечения) детекции микроорганизма.

Ключевые слова: дыхательный аммонийный тест, «Хелик-тест», *Helicobacter pylori*.

**Y.P. USPENSKIY¹, N.V. BARYSHNIKOVA^{1,2}, O.Y. ORLOV²,
L.N. BELOUSOVA³, I.A. LOEVA³**¹St-Petersburg State medical university named after I.P. Pavlov²City hospital of St. venerablr martyr Elizabeth, St-Petersburg³North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov

Breath ammonium test in diagnostic of *HELICOBACTER PYLORI* infection: advantages and shortcomings

In this article the dynamic assessment of efficacy of noninvasive breath ammonium test («Helic-test», Association of Medicine and Analytics, St.-Petersburg) in comparison with other methods of diagnostics of *Helicobacter pylori* infection is presented. Verification of *Helicobacter pylori* was made by rapid urease test, «Helic-test», a histologic method, molecular-genetic method (polimerase chain reaction — PCR). Result of «Helic-test» was defined as intermediate, comparable with the results of histologic method and PCR. Comparison of results of «Helic-test» and histologic method showed a tendency to increase of frequency of their coincidence: in 2008-2009 — 70%, in 2012-2013 — 85% that speaks about increase of efficiency of breath ammonium test and improvement of a technique of its performance. In article possible errors of the technique of «Helic-test» are discussed: for example, the breath by a mouth can reduce a signal and can lead to false negative result; excess contact of a reagent (carbamide) with a oral cavity mucous can lead to false positive result due to activity of urease producing microbes (other than *Helicobacter pylori*) in oral cavity. At observance of rules of carrying out «Helic-test» it can be recommended both for primary, and for secondary (after treatment) diagnostic of *Helicobacter pylori* infection.

Key words: breath ammonium test, «Helic-test», *Helicobacter pylori*.

Контактное лицо:

Барышникова Наталья Владимировна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургической гепатологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени И.П. Павлова; начальник отдела научных и клинических исследований Городской больницы Святой преподобномученицы Елизаветы
195257, г. Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, д. 14, тел. 8-921-301-33-77, e-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

Использование неинвазивных методов диагностики инфекции *Helicobacter pylori*, в частности, дыхательных тестов, является крайне актуальным и требует постоянного проведения мониторинга информативности для улучшения качества обследования пациентов. Согласно IV Маастрихтскому консенсусу (2010), в качестве рекомендуемых методов диагностики *Helicobacter pylori* утверждены дыхательный тест с мочевиной, меченной С 13 и иммуноферментный анализ *Helicobacter pylori* в кале (при использовании проверенного моноклонального теста) [1]. Однако в

России повсеместное использование этих методов является пока сложной задачей. Возможность проводить дыхательный тест с мочевиной, меченной С 13, полагают далеко не все лечебные учреждения, даже в крупных городах России, поскольку для данного метода используются достаточно дорогие реактивы, требуется специальное оборудование и подготовка медперсонала. Иммуноферментный анализ кала используется также не везде, малоинформативен при замедлении эвакуации каловых масс в связи с разрушением антигенов микроорганизма.

В Санкт-Петербурге в 1997 году был разработан альтернативный метод диагностики *H. pylori* в выдыхаемом воздухе: «Хелик-тест» (ООО «Ассоциация медицины и аналитики») в двух вариантах — индикаторные трубки и аппарат (компьютерная фиксация данных). В основе метода лежит детекция паров аммиака (второй метаболит гидролиза мочевины, образующийся в результате действия уреазы мощного уреазопродуцента *H. pylori*) в воздухе ротовой полости после приема обследуемым мочевины нормального изотопного состава (рис. 1) [2].

Рисунок 1.

Схема проведения «Хелик-теста»



Рисунок 2.

Картина, полученная при обследовании *H. pylori*-позитивного пациента с использованием Хелик-теста с индикаторными трубками (сверху — базальный уровень — 5 мм, снизу — нагрузочный уровень — 15 мм. Прирост — 10 мм)

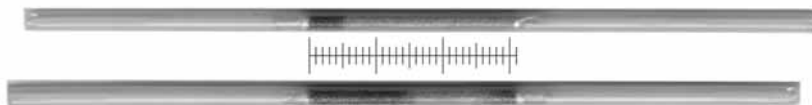
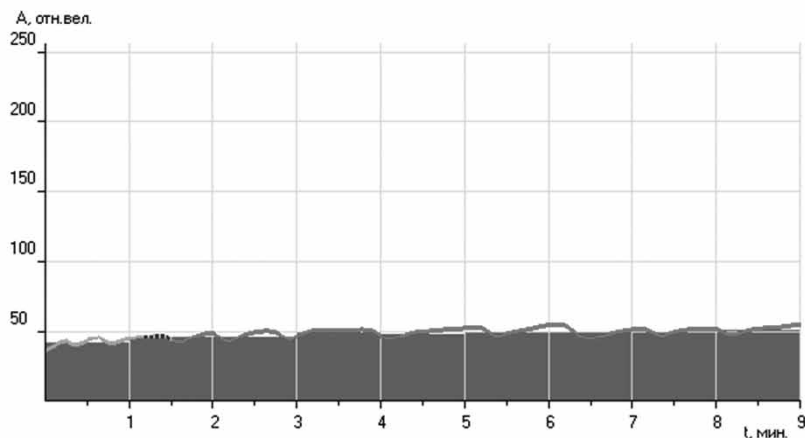


Рисунок 3а.

График, полученный при обследовании *H. pylori*-негативного пациента



По оси абсцисс — минуты исследования (1-2 минуты — базальный уровень, 3-9 минут — нагрузочный уровень);

По оси ординат — прирост, относительная величина

При наличии инфекции определяется прирост уровня аммиака в выдыхаемом воздухе, что фиксируется по изменению цвета индикаторной трубки (прирост определяется в миллиметрах) (рис. 2) или по приросту показателя (относительные величины) при использовании Хелик-аппарата (рис. 3а, 3б).

К важным достоинствам данного метода относятся:

1. Простота и быстрота выполнения: по длительности анализ с использованием индикаторных трубок занимает 14 минут, с использованием аппарата — 9 минут.

2. Обследование проводится «у постели больного», может проводиться силами среднего медицинского персонала.

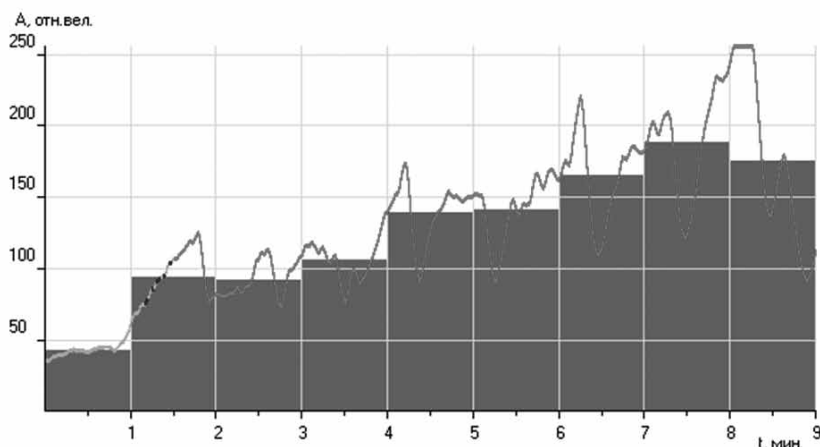
3. Не требуется привлечения специальной лаборатории: результат теста виден сразу.

4. Не требуется транспортировки дыхательных проб.

5. Показатели не зависят от возраста, физической активности пациента и характера гастроудоденальной патологии.

Рисунок 36.

График, полученный при обследовании *H. pylori*-позитивного пациента



По оси абсцисс — минуты исследования (1-2 минуты — базальный уровень, 3-9 минут — нагрузочный уровень);

По оси ординат — прирост, относительная величина

6. Данный метод более дешевый по сравнению с радиоизотопным уреазным дыхательным тестом с мочевиной, меченой радиоактивным углеродом С 13.

7. Тест-системы компактны и портативны.

Сравнительный анализ различных методов диагностики *H. pylori*

В течение пятилетнего периода нами оценивалась эффективность диагностики инфекции с использованием «Хелик-теста». В 2008-2009 гг. было проведено первое сравнительное исследование с целью оценки информативности методов диагностики инфекции *H. pylori*: быстрого уреазного теста, «Хелик-теста», гистологического исследования, молекулярно-генетического исследования — метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) и бактериологического исследования.

Было обследовано 134 пациента от 17 до 72 лет с патологией верхних отделов пищеварительного тракта: в исследование включались пациенты с жалобами на диспепсию, не принимающие в течение двух недель препараты, способные повлиять на микроорганизм и изменить результаты диагностических тестов (ингибиторы протонной помпы, антибиотики, препараты висмута). В первый день обследования всем пациентам проводилось эндоскопическое исследование – фиброэзофагогастродуоденоскопия

(ФГДС) с забором четырех биоптатов (1 биоптат из тела желудка, 3 биоптата из антрального отдела желудка). Биоптат из тела желудка и один биоптат из антрума помещались в отдельные промаркированные пробирки (эппендорфы) с раствором формалина и отправлялись на гистологическое исследование. Быстрый уреазный тест проводился со вторым биоптатом из антрума. После данного анализа, что технически допустимо, этот биоптат помещался в промаркированную пробирку (эппендорф), содержащую физиологический раствор и отправлялся на молекулярно-генетическое исследование (ПЦР). Третий био-

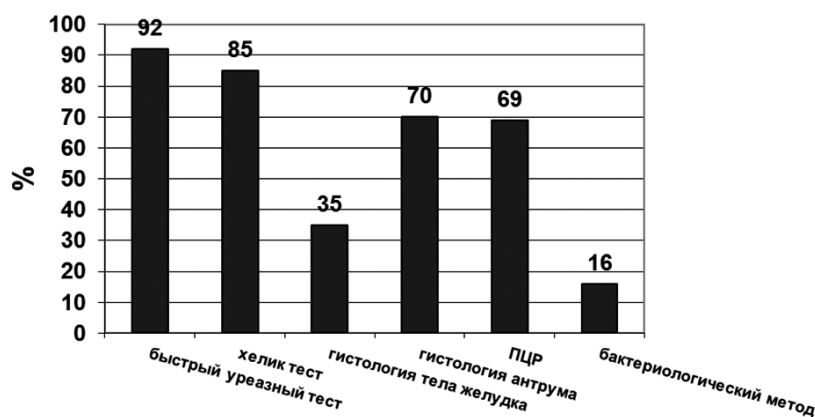
птат из антрума помещался в промаркированную пробирку, содержащую специальную транспортную среду и отправлялся для проведения бактериологического исследования. Во второй день обследования всем пациентам проводился «Хелик-тест» в двух вариантах (индикаторные трубки и Хелик-аппарат).

В результате было установлено, что максимальное количество положительных результатов определялось при использовании быстрого уреазного теста, минимальное количество – при посеве биоптатов. Промежуточные значения были определены для «Хелик-теста», гистологического метода (для антрального отдела желудка) и ПЦР, при этом обращало на себя внимание, что, с учетом статистической погрешности, между этими методами различия были недостоверны (рис. 4).

Вероятно, более редкое выявление микроорганизма с помощью гистологического метода в теле желудка по сравнению с антральным отделом может говорить о меньшей частоте встречаемости *H. pylori* в теле желудка, так как данный отдел не является типичным «местом обитания» микроорганизма. Отрицательный результат бактериологического метода при положительных результатах других методов исследования, по-видимому, связан со сложностью культивирования микроорганизма. Получение положительных результатов «Хелик-

Рисунок 4.

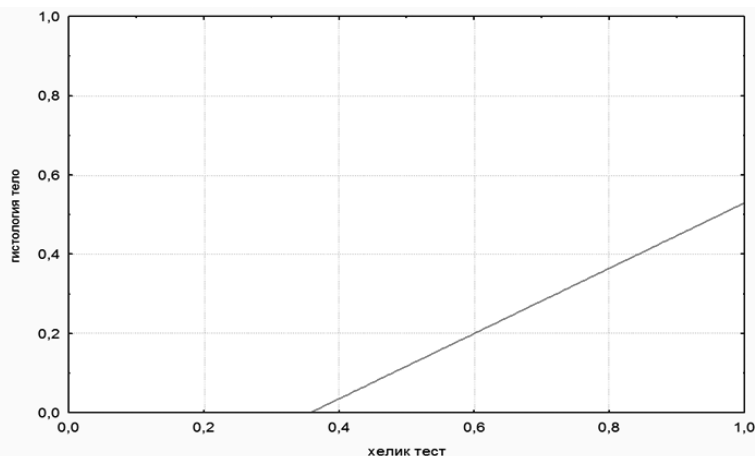
Сравнительная характеристика результатов различных методов диагностики *H. pylori*



По оси абсцисс — методы исследования;

По оси ординат — количество положительных результатов, %

Рисунок 5.
Корреляционная связь между результатами «Хелик-теста» и гистологического метода исследования ($p < 0,05$)



теста» при отрицательных данных гистологического метода или ПЦР может объясняться не ложноположительными результатами, а тем, что при проведении «Хелик-теста» определяются продукты, образующиеся вследствие уреазной активности (жизнедеятельности) *H. pylori*, а не сам микроорганизм, который может не попасть в биоптат, исследуемый с помощью гистологического метода или ПЦР.

В последующие годы проводилось совершенствование как методики, так и реактивов для проведения «Хелик-теста», что послужило причиной для второго сравнительного анализа методов диагностики *H. pylori*, который проводится с сентября 2012 года по настоящее время. К началу апреля 2013 обследовано 39 пациентов с жалобами на диспепсию. Всем пациентам проводилась фиброэзофагогастродуоденоскопия и комплекс диагностических методик для верификации инфекции. Были использованы 6 методов исследования: быстрый уреазный тест («Хелпил-тест»), дыхательный «Хелик-тест» (индикаторные трубки и аппарат), гистологическое исследование биоптатов (1 биоптат из тела желудка, 1 биоптат из антрального отдела желудка) — проводилось врачом-патологоанатомом Антоновым П.В. (Санкт-Петербург), молекулярно-генетическое исследование — ПЦР (1 биоптат из тела желудка, 1 биоптат из антрального отдела желудка) — проводилось в НИЛ «Диагностика»

(Санкт-Петербург), дыхательный тест с С 13-мочевинной (анализ проб выдыхаемого воздуха проводился в Италии в лаборатории Quintron). Биоптаты для ПЦР-анализа предварительно замораживались при температуре -20°C с последующей отправкой в лабораторию всех проб, набранных за месяц, одновременно. Образцы выдыхаемого воздуха транспортировались в Италию также один раз в месяц.

В результате установлено, что при использовании быстрого уреазного теста положительный результат был получен у 88% пациентов, при использовании «Хелик-аппарата» — у 78% пациентов, «Хелик-теста» с индикаторными трубками — у 78%. При гистологическом исследовании *H. pylori* определялся у 67% пациентов. Неожиданными оказались данные ПЦР-диагностики и дыхательного теста с С 13-мочевинной: 17 и 22% положительных результатов соответственно.

На основании полученных данных можно говорить о необходимости проведения нескольких методов исследования для верификации *H. pylori*, так как полного совпадения результатов различных диагностических тестов не наблюдается. Низкий процент положительных результатов при использовании ПЦР и дыхательного теста с С 13-мочевинной возможно связан с длительным процессом транспортировки. Следовательно, при выборе этих методов диагностики следует избегать долгого хранения образцов.

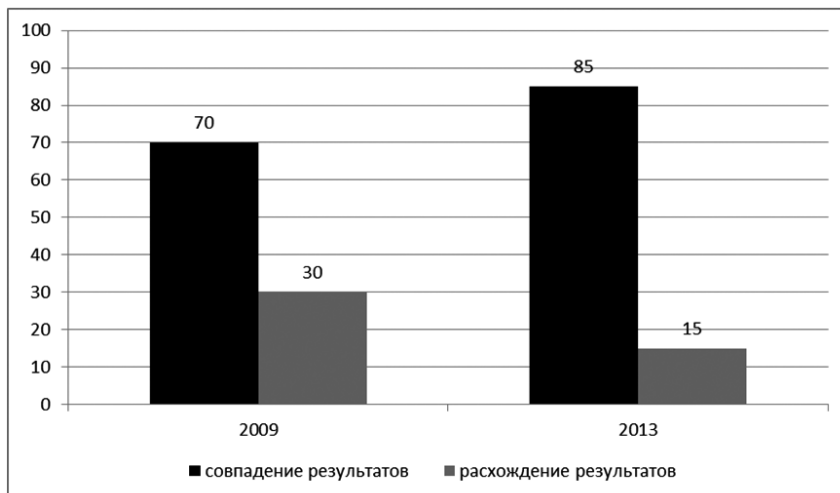
Анализ корреляционных взаимосвязей между результатами различных методов диагностики *H. pylori*

При анализе корреляционных взаимосвязей между результатами различных методов было установлено, что существует прямая достоверная корреляционная связь между результатами быстрого уреазного теста и ПЦР (ген *ureC*), быстрого уреазного теста и гистологического исследования (тело желудка), а также между результатами «Хелик-теста» и гистологического исследования (тело желудка) (рис. 5).

Анализ корреляционных взаимосвязей между результатами различных методов диагностики *H. pylori*

При анализе корреляционных взаимосвязей между результатами различных методов было установлено, что существует прямая достоверная корреляционная связь между результатами быстрого уреазного теста и ПЦР (ген *ureC*), быстрого уреазного теста и гистологического исследования (тело желудка), а также между результатами «Хелик-теста» и гистологического исследования (тело желудка) (рис. 5).

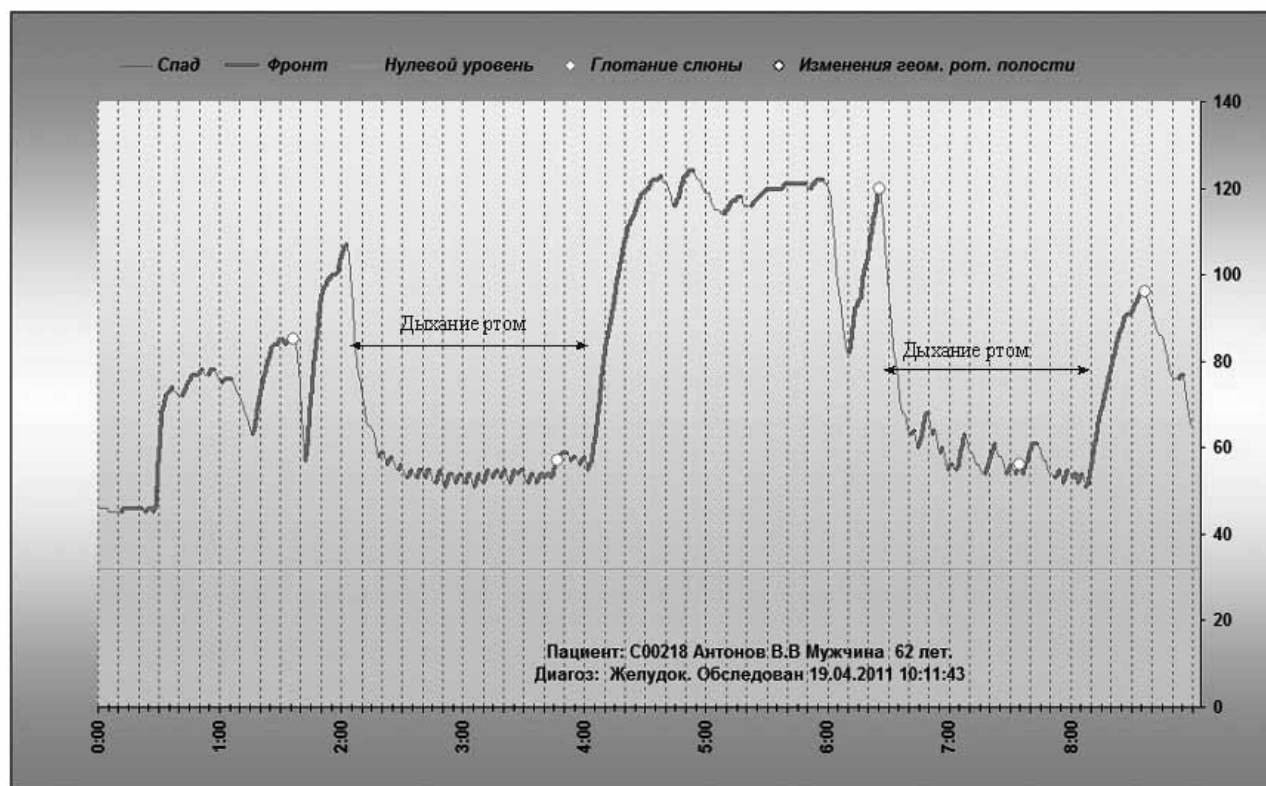
Рисунок 6.
Оценка информативности «Хелик-теста» по сравнению с гистологическим методом



По оси абсцисс — годы исследования;

По оси ординат — частота совпадения и расхождения результатов, %

Рисунок 7.
Различия в эффективности метода при дыхании через нос и через рот (цит. по Быкову С.Э., 2012)



Таким образом, для повышения точности диагностики хеликобактериоза рекомендуется использовать как минимум два метода исследования, предпочтительно сочетание быстрого уреазного теста или «Хелик-теста» с гистологическим методом исследования (биоптат из тела желудка) или ПЦР (детекция гена *ureC*).

Сравнительный анализ результатов «Хелик-теста» и гистологического метода исследования

На протяжении пяти лет нашему пристальному вниманию подвергалась оценка результатов «Хелик-теста» по сравнению с результатами гистологического метода исследования. Выбор гистологического метода был продиктован тем, что используя именно этот метод, J.R. Warren и V.J. Marshall описали наличие спиралевидной бактерии в слизистой оболочке желудка больных активным хроническим гастритом [3]. Однако не следует забывать, что у гистологического метода есть также свои недостатки, в частности, возможность получения ложнонегативных результатов в связи с неправильным забором гастробиопсийного материала

(биопсия только из антрального отдела желудка, скудные биоптаты, не содержащие эпителия и слизи), а также наличия участков кишечной метаплазии, погрешностей окраски, что не позволяет его рассматривать в качестве классического эталонного метода. В динамике отмечается тенденция к увеличению частоты совпадения результатов гистологического метода исследования и дыхательного «Хелик-теста» (рис. 6), что говорит о повышении эффективности дыхательного теста и совершенствовании методики его проведения.

Ошибки при проведении «Хелик-теста» и их последствия

Важно заметить, что в ряде случаев неточные результаты «Хелик-теста» могут быть следствием несоблюдения методики проведения теста.

Например, нужно учитывать возможное наличие уреазопродукторов в ротовой полости [4]. Нами было проведено исследование по выявлению уреазопродуцирующих бактерий в ротовой полости и желудке пациентов с хроническим гастритом для оптимизации техники диагностики инфекции

Helicobacter pylori в выдыхаемом воздухе [5]. Для этого было обследовано 16 пациентов с диагнозом хронический гастродуоденит, подтвержденным эндоскопическим исследованием. Исследование проводилось в 4 этапа:

1. Измерение фоновой концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе натощак (базальный уровень 1).

2. Измерение концентрации аммиака после того, как пациент прополоскал рот раствором 0,5 г мочевины (определение уреазопродукторов в полости рта).

3. Измерение концентрации аммиака после того, как пациент прополоскал рот большим количеством воды (возврат к базальному уровню).

4. Измерение концентрации аммиака после того, как пациент принял порцию мочевины (500 мг) в 20 мл дистиллированной воды внутрь и прополоскал рот водой (определение уреазопродукторов в желудке).

В результате было выявлено повышение уреазной активности микроорганизмов в полости рта у 9 пациентов из 16 (56%). У этих же пациентов был положителен класси-

ческий дыхательный «Хелик-тест» для диагностики *H. pylori* в желудке. По результатам проведенного исследования нельзя исключить наличие *H. pylori* не только в желудке, но и в ротовой полости, так как данный микроорганизм обладает наиболее выраженной уреазной активностью. Вместе с тем нельзя исключить наличие других уреазопродукторов в ротовой полости. Следовательно, необходимо с осторожностью проводить «Хелик-тест» во избежание получения ложноположительных результатов при контакте элементов тест-системы с органами полости рта. Рекомендуется обязательно полоскать рот перед каждым тестированием (определение как базального, так и нагрузочного уровня), а также предпочтительно принимать раствор карбамида

через трубочку с целью минимизации контакта реагента со слизистой ротовой полости.

Несоблюдение пациентами простых правил (не курить, не употреблять пищу и т.п.) перед проведением методики может негативно сказаться на результатах. Кроме того, важно разъяснить пациенту необходимость дыхания через нос во избежание уменьшения силы сигнала, что наблюдается при дыхании через рот (рис. 7).

Из представленного рисунка видно, что дыхание через рот может привести к получению ложноотрицательного результата: уменьшение уровня измеряемого сигнала в данном случае связано с тем, что на вдохе и на выдохе ротовая полость вентилируется, уменьшая текущую концентрацию аммиака в отбираемой пробе.

Существует высокая вероятность получения ложноотрицательных результатов при применении антибиотиков, препаратов висмута, ингибиторов протонной помпы в течение 2 недель до проведения теста.

В заключении следует отметить, что на основании длительного клинического опыта и научной оценки нам представляется, что при соблюдении правил проведения «Хелик-теста», этот метод неинвазивной диагностики *Helicobacter pylori* является высокочувствительным и специфичным и может быть рекомендован как для первичной (до лечения), так и для вторичной (после лечения) детекции микроорганизма.

Литература

1. Malfertheiner P. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV/ Florence Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain et al. // *Gut*. – 2012. – Vol. 61. – P. 646-664.
2. Корниенко Е.А. Неинвазивные методы диагностики инфекции, вызванной *Helicobacter pylori* / Е.А. Корниенко, В.Е. Милейко, В.А. Самокиш, О.Н. Нажиганов // *Педиатрия*. – 1999. – №1. – С. 37-41.
3. Warren J.R. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in chronic gastritis / J.R. Warren, B.J. Marshall // *Lancet*. – 1983. – Vol. 1 (8336). – P. 1273-1275.
4. Morales-Espinosa R. *Helicobacter pylori* in the oral cavity is associated with gastroesophageal disease / R. Morales-Espinosa, A. Fernandez-Presas, G. Gonzalez-Valencia et al. // *Oral Microbiol Immunol*. – 2009. – Vol. 24. – P. 464-468.
5. Барышникова Н.В. Тактика гастроэнтеролога при использовании методов неинвазивной диагностики *Helicobacter pylori* / Н.В. Барышникова, А.С. Смирнова // *Клинико-лабораторный консилиум*. – 2012. – № 3 (43). – С. 81-86.

УДК 612.17+661.24-022

А.Ф. ГАРИПОВА, Р.Г. САЙФУТДИНОВ, Г.Р. ВАГАПОВА
Казанская государственная медицинская академия

A.F. GARIPOVA, R.G. SAYFUTDINOV, G.R. VAGAPOVA
Kazan State Medical Academy

Гликемия и Холтер-ЭКГ больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

The glycemia and Holter-ECG at the patients IHD in combination with type 2 diabetes mellitus

В статье обсуждаются вопросы нарушения процессов реполяризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Представлены патогенетические механизмы, лежащие в основе удлинения интервала QT. Особое внимание уделяется взаимосвязи между уровнем гликемии и продолжительностью интервала QT.

The article discusses the problem of myocardial repolarization of the patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. Presented in pathogenetic mechanisms lying on the ground of prolongation of the interval QT. Particular attention is paid to the connection between the level of the blood glucose and the duration of the interval QT.

Ключевые слова: интервал QT, желудочковые аритмии, гипергликемия, гипогликемия, стабильная стенокардия, сахарный диабет 2 типа.

Key words: QT interval, ventricular arrhythmias, hyperglycemia, hypoglycemia, stable angina, type 2 diabetes mellitus.

Контактное лицо:

Гарипова Алсу Фаритовна

аспирант кафедры терапии Казанской государственной медицинской академии
420012, г. Казань, ул. Муштари, д. 11
e-mail: garalsu@bk.ru

Внезапная сердечная смерть (ВСС) является одной из наиболее важных нерешенных проблем современной кардиологии. На долю ВСС в развитых странах приходится 12-18% от всех причин смерти и более 50% от всех случаев сердечной смерти [16]. Удлинение интервала QT способствует развитию злокачественных желудочковых аритмий и ВСС. Особый интерес представляет изучение интервала QT у пациентов страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа). Одновременное наличие у пациентов ИБС и СД 2 типа накладывает печать взаимного отягощения и ухудшает прогноз заболеваний. По данным ВОЗ смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных СД 2 типа составляет 70-80%. Диабет значительно утяжеляет прогноз такой формы ИБС как постинфарктный кардиосклероз. Отмечено, что в течение 5 лет после перенесен-

ного инфаркта миокарда летальность среди больных сахарным диабетом составила 57-75%, и 21-51% — без него [7].

Интервал QT является отражением процессов де- и реполяризации миокарда. Замедление процессов реполяризации приводит к патологическому удлинению интервала QT на ЭКГ, который определяется как приобретенный синдром удлиненного интервала QT или Long QT Syndrome (LQTS). Клинически этот синдром проявляется эпизодами синкопальных состояний, обусловленных приступами полиморфной желудочковой тахикардии типа torsade de pointes (TdP) и ВСС. Риск возникновения TdP и ВСС оценивают путем изучения длительности QT интервала и его дисперсии [8,12].

В клинической практике для определения QT интервала используют формулу Базетта: $QTc = QT \text{ измеренный} / \sqrt{RR}$ (Bazett H.C, 1920). Дисперсия QT интервала — это разница между максималь-

ным и минимальным значениями длительности интервала QT в 12 стандартных отведениях электрокардиограммы (ЭКГ): $QTd = QT_{\max} - QT_{\min}$. В норме QTc должен быть менее 440 мс, QTd — менее 80 мс.

С середины 80-х годов установлено, что повышенного уровня глюкозы в крови увеличивает летальность от ИБС [2]. Результаты крупного исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) указывают о влиянии гипогликемии на летальность у пациентов с СД 2 типа. В этом исследовании, включавшем 10251 пациента с сахарным диабетом 2 типа, были проанализировано три подхода к снижению частоты осложнений ССЗ: интенсивный контроль гликемии, стандартный контроль гликемии и антигипертензивная и гиполлипидемическая терапия. В группе интенсивного контроля гликемии был достигнут уровень гликозилированного гемоглобина 6,4%, а в группе стандартной терапии — 7,5%. Через 4

Таблица 1.
Клиническая характеристика обследованных M±m

Характеристика	ИБС+СД 2 n=12	ИБС n=20	Здоровые n=8
Возраст, годы	66±2,43	63±1,03	62±5,93
мужчин	3	12	4
женщин	9	8	6
стабильная стенокардия II ФК	5	7	-
стабильная стенокардия III ФК	7	13	-
Артериальная гипертензия	10	18	-
Уровень HbA1c (%)	8,83±1,67 p<0,05	-	-
общий холестерин, ммоль/л	5,71±0,37 p<0,05	5,44±0,1 p<0,05	5,2±0,78 p<0,05
Наличие ДАН (%)	41 (5 чел.)	-	-

Таблица 2.
Средние значения длительности интервала QTc, дисперсии dQT и уровней гликемии M±m

Средние значения	ИБС+СД 2 n=12 (1)	ИБС n=20 (2)	Здоровые n=8 (3)	p
Среднее значение QTc за сутки, мс	438±6,3	397±2,7	388±5,97	p1-2=0,001 p1-3=0,001 p2-3=0,20
Среднее значение dQT за сутки, мс	3,9±0,93	1,16± 0,14	1,15±0,44	p1-2=0,01 p1-3=0,02 p2-3=0,50
Уровни гликемии, ммоль/л	9,81±0,75	5,62±0,11	5,09±0,16	p1-2=0,001 p1-3=0,001 p2-3=0,005

года наблюдения было выявлено увеличение частоты летальных исходов на 20% в группе интенсивного контроля, в которой наблюдалось достоверно более высокое количество гипогликемических событий (16,2 против 5,1%, P<0,001) по сравнению с группой стандартного лечения [17].

Влияние метаболических нарушений, характерных для СД 2 типа, в частности вариабельности уровня гликемии, на величину QT интервала и риск развития жизнеугрожающих аритмий в настоящее время остается не вполне ясным.

R. Marfella с соавт. (2000) установили, что острая гипергликемия, сохраняющаяся в течение 2 часов на уровне 15 ммоль/л, при

впервые выявленном СД 2 типа вызвала достоверное удлинение интервала QT, независимо от повышения артериального давления, частоты сердечных сокращений и увеличение уровня катехоламинов плазмы. Более того, искусственная гипергликемия, вызванная у здоровых лиц без сахарного диабета путем внутривенного введения глюкозы, также приводила к достоверному удлинению QT интервала [14]. Д.Н. Лаптев с соавт. (2009) выявили, что среднее значение QTc у больных СД 1 типа было достоверно выше, чем у здоровых лиц. Наиболее существенное увеличение длительности QTc наблюдалось при гликемии свыше 19 ммоль/л и ниже 3 ммоль/л

[3]. T.F. Christensen (2010) установил удлинение интервала QT при спонтанных эпизодах гипогликемии ниже 3,5 ммоль/л у больных СД 1 типа [11].

Цель исследования — установление зависимости между уровнем гликемии и длительностью интервала QT у больных стабильной стенокардией и СД 2 типа.

Материалы и методы. Нами были обследованы 32 пациента со стабильной стенокардией, 12 из которых страдали СД 2 типа, и 8 человек контрольная группа. В таблице 1 представлена характеристика групп лиц, включенных в исследование. Всем пациентам проводилось измерение артериального давления, общего холестерина, калия, натрия, кальция

и одновременное мониторирование ЭКГ и уровня гликемии, В группе ИБС и СД 2 типа измерялся гликозилированный гемоглобин (HbA1c) и проводились стандартные тесты, принятые Американской диабетической ассоциацией (ADA) и Европейской ассоциацией изучения диабетической автономной нейропатии (ДАН). ЭКГ регистрировали на системах холтеровского мониторирования Кардиотехника-04-8(м) (ЗАО «Инкарт», г. Санкт-Петербург). Программа анализа холтеровских записей включала в себя автоматический анализ интервалов QT, QTc, dQT. В исследовании программа автоматически вычисляла скорректированный интервал QT по формуле Базетта.

Для определения уровня глюкозы использовали систему длительного мониторирования глюкозы CGMS Medtronic MiniMed, которая при помощи имплантируемого подкожно сенсора измеряла уровень глюкозы крови каждые пять минут. Работа обоих устройств была синхронизирована по времени.

Статистическая обработка результатов была произведена с использованием статистического пакета Statistica (Stat Soft, США). Различия между признаками оценивались с помощью t-критерия Стьюдента. Коэффициент корреляции определялся по Спирмену. Значение $p < 0,05$ считалось достоверным.

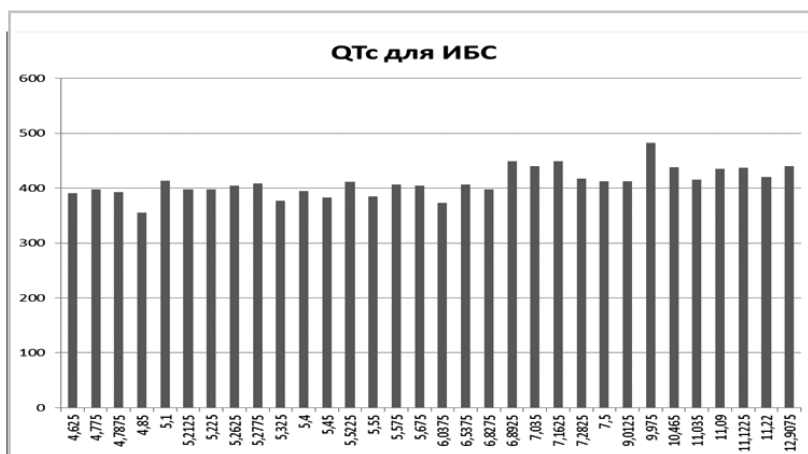
Результаты. В нашем исследовании была установлена сильная прямая корреляция длительности интервала QTc с уровнем гликемии по шкале Чеддака (коэффициент корреляции 0,71; $p = 0,01$).

В таблице 2 представлены усредненные значения длительности интервала QT, его дисперсии и уровней гликемии в трех группах больных. Установлено, что среднее значение QTc в группе больных ИБС в сочетании с СД 2 типа было достоверно больше, чем в группе больных ИБС без нарушения углеводного обмена, и составило 438 мс и 397 мс, соответственно ($p = 0,001$). Частота удлинения интервала QTc также была выше в группе с СД 2 (80 против 11,11%; $p = 0,01$).

Выяснилось, что у пациентов в группах ИБС+СД 2 типа дисперсия интервала QT была выше в сравнении с больными с изолированной ИБС или группой контроля (3,9 против 1,16 и 1,15, соответственно; $p = 0,01$; 0,02; 0,50).

Достоверной корреляции QTc

Рисунок 1.
Длительность интервала QTc в зависимости от уровня гликемии



с уровнем общего холестерина и величиной артериального давления обнаружено не было (коэффициент корреляции 0,37 и 0,15 соответственно; $p > 0,05$). Также не было установлено связи между QTc и уровнем калия, натрия и кальция (коэффициент корреляции 0,14; -0,23 и -0,17, соответственно; $p > 0,05$).

На рисунке 1 представлены усредненные за сутки данные об интервале QTc в зависимости от уровня гликемии. Отмечается рост интервала QTc, не всегда последовательный, при увеличении уровня сахара крови.

Обсуждение. На основании полученных нами результатов можно предположить, что различные уровни гликемии могут вызывать нарушения процессов реполяризации миокарда, увеличивая риск развития жизнеугрожающих аритмий и ВСС. В основе этого явления могут лежать нарушения биохимических процессов: повышение концентрации адреналина и снижением уровня калия [13]. Снижение уровня калия в крови связывают с прямым действием высоких доз инсулина при экспериментальной гипогликемии на Na/K-АТФазу кардиомиоцитов. Влияние гипокалиемии на QT интервал обусловлено ролью ионов калия в трансмембранном потенциале действия. Длительность реполяризации определяется балансом входящих деполяризующих и выходящих реполяризующих ионных потоков во время плато потенциала действия. Гипокалиемия приводит к удлинению QT интервала, а гиперкалиемия — к его укорочению.

Адреналин через β -адренорецепторы вызывает задержку инактивации кальциевых потоков и удлиняет потенциала

действия [10]. Вышесказанное является физиологическим обоснованием использования β -адреноблокаторов при лечении синдрома удлиненного QT. Л.Г. Стронгин и соавт. (2011) показали, что у больных ОИМ при СД 2 типа показатель β -адренорецепции (β -АРМ) свидетельствует о повышенной чувствительности рецепторов к эндогенным катехоламинам. Уменьшение величины β -АРМ ассоциируется при СД 2 с более тяжелым течением ИМ в виде увеличенной частоты аритмий и с худшим потенциалом восстановления систолической функции миокарда левого желудочка [6].

Были получены данные о высокой информативности дисперсии интервала QT в отношении предсказания аритмических событий в раннем периоде инфаркта миокарда [4, 5, 9]. Некоторые исследователи показали, что у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом увеличение дисперсии связано с развитием спонтанной устойчивой желудочковой тахикардии [15].

Выводы

1. Продолжительность интервала QT является одним из важнейших показателей электрической активности сердечной мышцы, состоящая из процессов активации и восстановления миокарда. Замедление процессов реполяризации приводит к патологическому его удлинению, вызывая приобретенный синдром удлиненного QT интервала.

2. Сахарный диабет оказывает неблагоприятное действие на процессы реполяризации миокарда у больных ИБС, удлиняя интервал QT.

Литература

1. Дедов И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом/ И.И. Дедов // Сахарный диабет. — 2011. — № 3. — С. 29-36.
2. Дедов И.И. Факторы риска ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом типа 2: роль гиперсимпатикотонии и возможности ее коррекции / И.И. Дедов, А.А. Александров // Медицина. — 2003. — № 2. — С. 34.
3. Лаптев Д.Н. Суточное мониторирование ЭКГ и уровня глюкозы в выявлении зависимости между гликемией и длительностью интервала QT у больных сахарным диабетом 1-го типа / Д.Н. Лаптев, Г.В. Рябыкина, А.А. Сейд-Гусейнов // Терапевтический архив. — 2009. — С. 28-33.
4. Пархоменко А.Н. Анализ дисперсии и вариабельности интервала Q-T ЭКГ: возможности практического применения / А.Н. Пархоменко, А.В. Шумаков, О.И. Иркин // Кардиология. — 2001. — № 7. — С. 89-93.
5. Пархоменко А.Н. Увеличение дисперсии интервала Q-T электрокардиограммы у больных острым инфарктом миокарда / А.Н. Пархоменко, О.И. Иркин, Ж.В. Брыль и др. // Кардиология. — 2000. — № 8. — С. 24-29.
6. Стронгин Л.Г. Особенности и прогностическая значимость симпатoadренальной активности у больных инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа / Л.Г. Стронгин, Е.И. ПANOVA, Н.Е. Круглова // Клиническая медицина. — 2011. — С. 81-84
7. Сычев О.С. Вариабельность сердечного ритма у больных, перенесших прогрессирующую стенокардию по данным холтеровского мониторирования (по результатам 5-летнего наблюдения) / О.С. Сычев, В.Н. Чубучный, О.А. Епанчинцева и др. // Вестн. аритмологии. — 2000. — № 17. — С. 66-67.
8. Радзевич А.Э. Электрокардиографические маркеры риска внезапной сердечной смерти. Влияние ишемии и ревазуляризации миокарда / А.Э. Радзевич, А.С. Сметнев, В.В. Попов, Е.В. Уранова // Кардиология. — 2001. — С. 99-104.
9. Aitchison J.D. Time dependent variability of QT dispersion after acute myocardial infarction and its relation to ventricular fibrillation: a prospective study / J.D. Aitchison, R.W.F. Campbell, P.D. Higman // Heart. — 2000. — Vol. 84. — P. 504-508.
10. Bolk J. Impaired glucose metabolism predicts mortality after a myocardial. Infarction / J. Bolk // Int. J Cardiol. — 2001. — № 56. — P. 207-214.
11. Cristensen T.F. QT interval prolongation during spontaneous episodes hypoglycaemia in type 1 diabetes: the impact of heart rate correction / T.F. Cristensen // Diabetologia. — 2010. — P. 2036-41.
12. Day C.P. QT dispersion: an indication of arrhythmia risc in patients with long QT intervals / C.P. Day, J.M. Comb, R.W.F. Campell // Br. Heart J. — 1990. — P. 341-344.
13. Lee S. Influence of autonomic neuropathy on QTc interval lengthening during hypoglycemia in type 1 diabetes / S. Lee, N.D. Harris // Diabetes. — 2004. — P. 1535-1542.
14. Marfella R. Hyperglycemia and QT interval: time for re-evaluation / R. Marfella, F. Rossi, D. Giugliano // Diabet. Nutr. Metab. — 2001. — P. 63-65
15. Oikarinen L. Dispersions of the QT interval in postmyocardial infarction patients presenting with ventricular tachycardia or with ventricular fibrillation / L. Oikarinen, M. Viitasalo, L. Toivonen // Am. J. Cardiol. — 1998. — Vol. 81. — P. 694-697.
16. Sotoodehnia N. Reducing mortality from sudden cardiac death in the community: lessons from epidemiology and clinical applications research / N. Sotoodehnia, A. Zivin, G.H. Bardy, D.S. Siscovick // Cardiovasc Res. — 2000. — 50. — P. 197-209.
17. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes // N Engl J Med. — 2008. — 358. — P. 2545-2559.

УДК 616.36-005.8:616.127-2-468.6

К.А. СВЕШНИКОВ, Д.Б. ЯКУШЕВ

Станция скорой медицинской помощи, г. Саранск

Возможности оптимизации проведения тромболитической терапии на этапе скорой помощи больным острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST

Проведена оценка временных интервалов при оказании помощи больным острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, проанализированы возможности проведения этой группе больных тромболитической терапии на догоспитальном этапе. Рассмотрены причины невыполнения тромболитической терапии больным острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST бригадами скорой медицинской помощи.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, тромболитическая терапия, скорая медицинская помощь.

K.A. SVESHNIKOV, D.B. YAKUSHEV

First aid station, Saransk

Possibilities of optimization of thrombolytic therapy in emergency patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation

Estimation of the time intervals when providing care to patients with acute coronary syndrome lift ST segment, analyzed the possibility of thrombolytic therapy in this group of patients during medical emergencies. The causes of failure of thrombolytic therapy of acute coronary syndrome patients with ST segment lifted first aid brigades.

Key words: acute coronary syndrome, thrombolysis, ambulance.

Контактное лицо:

Константин Анатольевич Свешников

кандидат медицинских наук, врач высшей категории, заместитель главного врача по медицинской части Станции скорой медицинской помощи г. Саранска

430021, г. Саранск, ул. Веселовского, д. 25, кв. 34, тел. (8342) 47-55-85, e-mail: ksveshnikov@mail.ru

По данным Федеральной службы государственной статистики России, в 2010 году сердечно-сосудистые заболевания стали причиной смерти более 518 тыс. женщин и более 630 тыс. мужчин, то есть в целом данная патология в 2010 году унесла жизни более миллиона россиян, составив 56,8% в структуре общей смертности [16]. От ИБС ежегодно погибают 21% мужчин и 22% женщин [12]. Патология коронарных артерий является причиной смерти приблизительно 17% мужчин в возрасте до 65 лет и 12% женщин того же возраста [12]. На первые

15 минут после начала острого коронарного синдрома (ОКС) приходится 30-40% смертей, примерно столько же на последующие 2 часа. Таким образом, более 50% всех летальных исходов наблюдается до прибытия бригады скорой медицинской помощи (СМП). В 2011 году в России было зафиксировано 180 тыс. случаев ОКС. Из этого количества только 25 тыс. больных (13% от общего числа) получили высокотехнологичную помощь – эндоваскулярную реваскуляризацию миокарда – в первые часы развития заболевания. Для сравнения, в странах Европей-

ского Союза этот показатель находится в диапазоне 75-95%.

Около трети всех острых коронарных событий при ИБС составляет ОКС с подъемом сегмента ST [18]. Доказано, что причиной развивающегося некроза миокарда в 95% является разрыв атеросклеротической бляшки и последующей закупорки артерии тромботическими массами, образовавшимися на поверхности такой бляшки. При этом имеют значение не столько размеры бляшки и степень стеноза сосуда, сколько уязвимость этой бляшки, ее тип, определяющий стабильна бляшка

или подвержена разрыву. Около 75% всех случаев ОКС обусловлены разрывом бляшек, которые сами по себе приводят к небольшому или умеренному стенозу коронарных сосудов [12].

В экспериментальных исследованиях показано, что коронарная окклюзия продолжительностью 20 минут вызывает некротические изменения миокарда. При полной окклюзии коронарной артерии более 70% ишемизированного миокарда подвергается трансмуральному некрозу в течение 6 часов. Доказано, что восстановление коронарного кровотока в пределах двух часов от начала тромбоза способствует сохранению жизнеспособного миокарда, тогда как реканализация после 6 часов способствует только частичному сохранению миокарда и не предотвращает миомаляцию. Поэтому очевидно, что терапия ОКС с подъемом сегмента ST должна быть направлена на скорейшее восстановление проходимости пораженной коронарной артерии, а также на борьбу с ее реокклюзией.

Известны два основных фактора, определяющих конечный размер некроза миокарда: время до реперфузии миокарда и развитость коллатерального кровотока. Первый из этих факторов определяет ключевую задачу лечения больных ОКС с подъемом сегмента ST, а именно, своевременное проведение реперфузионного вмешательства с целью достижения ранней и стойкой реперфузии окклюзированного сосуда, результатом чего будет сохранение жизнеспособного миокарда, уменьшение распространения некроза и снижение электрической нестабильности миокарда [10].

Результатом восстановления проходимости поврежденного сосуда является улучшение систолической функции левого желудочка, уменьшение смертности, числа осложнений и увеличение выживаемости [20, 22]. Даже при отсутствии уменьшения размера некроза сохранение слоя эпикарда может способствовать тому, что пораженная зона будет меньше растягиваться [19].

В соответствии с утвержденным стандартом скорой медицинской помощи при ОКС с подъемом сегмента ST [8] проведение тромболитической терапии (ТЛТ) является единственным терапевтическим подходом в восстановлении коронарного кровотока на догоспитальном этапе. В соответствии с указанным стандартом на этапе СМП может применяться один из трех тромболитических препаратов: альтеплаза (Актилизе), проуро-

киназа (Пууролаза), тенектеплаза (Метализе). Предполагается, что это позволит пациентам получить реперфузионную терапию в рамках «терапевтического окна» – в течение 6 часов с момента развития ангинозного приступа [4]. Тромболизис можно считать успешным, если через 60–90 минут от начала введения тромболитика элевация сегмента ST уменьшилась не менее чем на 50%.

Проведение ТЛТ больным ОКС с подъемом сегмента ST на этапе СМП обуславливают очень высокие требования к оснащению машин СМП и практической подготовке бригады, прибывшей к больному. На сегодняшний день в соответствии с Приказом МЗ СР РФ № 752 [6] каждая бригада СМП должна быть оснащена портативным трехканальным электрокардиографом и дефибриллятором. Кроме того, в соответствии с Приказом МЗ РФ № 918н [7] врачи и фельдшера бригад СМП должны обеспечить проведение ТЛТ больным ОКС при наличии медицинских показаний.

Цель исследования — оценить возможности оптимизации проведения ТЛТ у больных ОКС с подъемом сегмента ST на этапе СМП.

Материалы и методы

Характеристика пациентов: в исследование было включено 200 пациентов ОКС в возрасте от 25 до 93 лет с типичной болью в грудной клетке (или ее эквивалентом), не купирующейся нитратами.

Критериями ОКС по данным ЭКГ являлись: подъем сегмента ST на 1 мм и выше в двух или более отведениях от конечностей и/или на 2 мм и выше в двух или более грудных отведениях, а также пациенты с впервые возникшей полной блокадой левой ножки пучка

Гиса с конкордантным подъемом ST $\geq 0,1$ мВ [4].

С целью проведения ТЛТ бригадами СМП применялись три препарата:

- стрептокиназа 1,5 млн ед. в/в инфузия в течение 60 минут;
- проурокиназа (Пууролаза) 2 млн ед. в/в болюсом, затем 4 млн. ед. в/в инфузия в течение 60 минут;
- тенектеплаза (Метализе) в зависимости от веса пациента от 30 мг до 50 мг в/в болюсом за 5–10 секунд.

Для реализации поставленной цели были поставлены следующие задачи:

1. Оценить средние временные показатели оказания помощи больным ОКС на догоспитальном этапе.
2. Проанализировать частоту проведения ТЛТ бригадами СМП.
3. Определить основные причины невыполнения ТЛТ больным ОКС с подъемом сегмента ST (при отсутствии противопоказаний) на этапе СМП.

Для осуществления поставленных задач оценивались следующие показатели: клиническая симптоматика, данные анамнеза (коморбидность, острый или повторный инфаркт миокарда, получаемая терапия и т.п.), данные объективного обследования больных, данные ЭКГ, время от момента развития ангинозной боли до вызова СМП, время с момента поступления вызова до прибытия бригады СМП, время «от звонка до иглы», время от момента развития ангинозной боли до момента доставки больного в приемное отделение стационара.

В связи с низкой информативностью в первые часы с момента развития ОКС идентификация биомаркеров кардиального некроза

Рисунок 1.
Распределение больных ОКС в возрастном аспекте

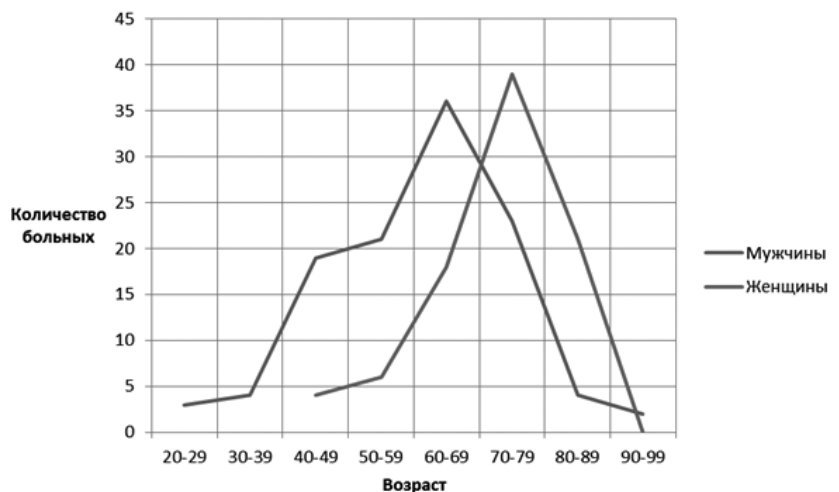


Таблица 1.
Средние временные показатели оказания помощи больным ОКС на догоспитальном этапе

Показатель	Среднее время (в минутах) М ± G	
	Все пациенты ОКС n=200	Больные ОКС с подъемом сегмента ST n=117
Время «боль-звонок»	349±17,0	327±16,4
Время «звонок-прибытие бригады СМП»	12±0,6	11±0,6
Время «боль-игла»	370±18,5	344±17,2
Время «боль-доставка в приемное отделение стационара»	441±22,1	420±21,0

(тропонинный тест) на этапе СМП не проводилась.

Статистическая обработка материала. В качестве инструмента вычислений использован пакет статистического анализа и встроенные формулы расчетов компьютерной программы Microsoft® Office 2010. Показатели считали значениями при р<0,05

Результаты

В исследование было включено 200 пациентов ОКС в возрасте от 25 до 93 лет. Средний возраст больных составил 66 ± 3,4 года. Из них мужчин – 112 (56,0%), женщин – 88 (44,0%). При сборе анамнеза на этапе СМП сопутствующая патология отмечена у 175 пациентов (87,5%), у 68 пациентов (34,0%) – различные формы ИБС, коморбидную патологию имели 53 пациента (26,5%).

Распределение больных по возрастным группам представлено на рисунке 1.

На рисунке 1 видно, что пик заболеваемости ОКС приходится на две возрастные группы 61–70 лет (у мужчин) и 71–80 лет (у женщин).

Средние временные показатели оказания помощи больным ОКС представлены в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что задержка времени на 80% (5–5,5 часов) от целевого значения – 6 часов с момента развития ОКС [4] при оказании помощи больным ОКС связана с несвоевременностью вызова бригады СМП (показатель «боль-звонок»), соответственно с момента развития болевого синдрома до момента внутривенного введения лекарственных препаратов (показатель «боль-игла») в среднем проходит более 6 часов. Таким образом, выполнение реваскуляризации миокарда с помощью ТЛТ у больных ОКС в среднем становится возможно лишь через 7 часов от начала заболевания. Полученные нами данные соответствуют данным других станций СМП [3].

Диагноз ОКС без подъема сегмента ST был выставлен 83 пациентам,

диагноз ОКС с подъемом сегмента ST на этапе СМП был выставлен 117 пациентам (58,5%): 70 мужчинам (59,7%), 47 женщинам (40,3%). У 37 больных (31,5%) уже на этапе СМП были выявлены различные осложнения, связанные с ОКС. При этом 25 больных этой группы имели 2–3 сопутствующих заболевания (чаще всего постинфарктный кардиосклероз, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, хроническая алкогольная интоксикация). У 25 больных (21,2%) были диагностированы осложнения – отек легких, кардиогенный шок, желудочковая бигеминия. У 6 из этих больных в присутствии бригады СМП развилась клиническая смерть, и лишь в одном случае проведенные реанимационные мероприятия (в том числе электрическая дефибрилляция) привели к восстановлению жизненно-важных функций и последующей госпитализации больного.

По данным литературы [2], основными причинами смерти больных ОКС на этапе СМП являются:

- 1) коморбидность;
- 2) пожилой и старческий возраст

больных (является отягощающим фактором);

3) увеличение времени, прошедшего с момента развития ОКС до обращения за медицинской помощью.

Средний возраст больных, умерших на этапе СМП, составил 60 ± 3,2 лет, среднее время с момента развития болевого синдрома до прибытия бригады СМП и начала оказания медицинской помощи 45±2,3 минут, двух больных этой группы не имели ранее диагностированных заболеваний. У трех больных к моменту прибытия наблюдалось развитие кардиогенного шока.

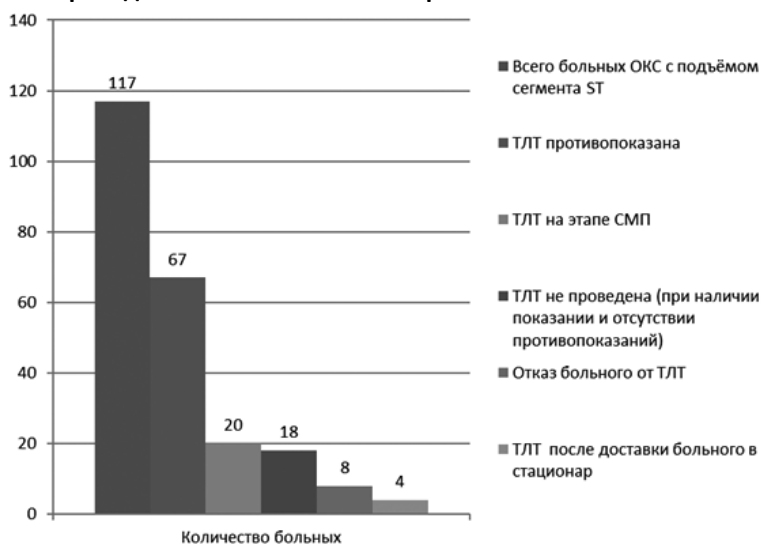
Анализ выполнения ТЛТ на этапе СМП у больных ОКС представлен на рисунке 2.

Видно, что у 67 больных (57,3%) на этапе СМП были выявлены противопоказания для проведения ТЛТ.

Наиболее частыми противопоказаниями явились:

- 1) продолжительность болевого синдрома более 6 часов – 38 пациентов (56,6%);
- 2) геморрагический инсульт в анамнезе – 4 пациента (6,0%);

Рисунок 2.
Анализ проведения ТЛТ на этапе СМП при ОКС



3) АД сист. выше 180 мм рт. ст. или АД диаст. выше 100 мм рт.ст. на момент принятия решения о проведении тромболизиса – 5 пациентов (7,5%);

4) наличие в анамнезе заболеваний, способствующих развитию кровотечений (язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, аневризма брюшного отдела аорты, геморроидальное кровотечение, гематурия) – 6 пациентов (9,0%).

Поэтому ТЛТ на этапе СМП могла быть проведена 50 (42,7%) больным ОКС с подъемом сегмента ST. Однако ТЛТ была проведена лишь 20 больным из числа нуждающихся (40,0%). Анализ причин не проведения ТЛТ бригадами СМП показал, что лишь 8 больных (16,0%) отказались от ТЛТ, один из них также отказался от госпитализации.

Таким образом, по нашим данным отношение числа больных получивших ТЛТ на этапе СМП к общему числу больных с подъемом сегмента ST составил 17,1%, а по данным литературы [18] – 2–8%.

При проведении ТЛТ на этапе СМП не отмечено развития осложнений (аллергических реакций, кровотечений) и нарушений сердечного ритма вследствие реперфузионного синдрома. У одного больного развилась клиническая смерть на фоне фибрилляции желудочков (в машине СМП во время транспортировки в стационар) через 30 минут после введения тенектеплазы («Метализе»). Проведенная сердечно-легочная реанимация по общепринятой схеме не привела к восстановлению жизненно-важных функций, констатирована смерть в машине СМП.

В итоге в стационары города за 9 месяцев 2012 года было доставлено 20 пациентов с ОКС, которым на этапе СМП была проведена ТЛТ. По данным стационаров на основании повторной регистрации ЭКГ (через 90 минут после введения тромболизиса) у 7 больных (35,0%) ТЛТ,

проведенная на этапе СМП, расценена, как неэффективная.

Проведенный анализ позволил определить основные причины невыполнения ТЛТ больным ОКС с подъемом сегмента ST (при отсутствии противопоказаний) на этапе СМП:

1) отсутствие психологической готовности и практического опыта проведения этого вида терапии линейными (не специализированными) бригадами СМП;

2) отсутствие психологической готовности и практического опыта купирования жизнеугрожающих осложнений ОКС и проведения реанимационных мероприятий;

3) недостаточная оснащенность бригад СМП (отсутствие кардиомонитора или дефибриллятора позволяющего немедленно нанести электрический разряд: до 2013 года на оснащении СМП находились автомобили, выпущенные в 2005 году, поэтому их оснащение не соответствовало требованиям Приказа МЗ СР РФ от 01.12.2005 г. № 752 [6]);

4) наличие у больного указаний на перенесенный ранее инфаркт миокарда (при этом ни в одном случае врачом СМП не было попытки выяснить у больного, проводилась ли ему ТЛТ и каким препаратом), язвенную болезнь (при этом не выяснялось, когда было последнее обострение);

5) наличие у больного при первичном осмотре высоких цифр АД, при этом не рассматривалась возможность проведения ТЛТ после надежного снижения АД.

При анализе причин отказа больного от ТЛТ на этапе СМП выявлено неумение врачей СМП убедить больного в необходимости этого вида терапии, а также в том, что польза ТЛТ превышает вероятный риск. Именно по этой причине четырем больным была проведена ТЛТ лишь в стационаре.

Нами был также проведен анализ выполнения ТЛТ в стационарах г. Саранска с данными литературы. В условиях многопрофильных стацио-

наров скорой помощи г. Москвы [2] больные ОКС с подъемом сегмента ST составляют 64–78% всех случаев ОКС, ОКС без подъема ST составляет 35–22%. По нашими данными – 58,5 и 41,5% соответственно. При этом ТЛТ в многопрофильных стационарах при ОКС с подъемом сегмента ST была проведена лишь в 6–9% случаев от количества больных, которым показано проведение ТЛТ.

Основными причинами отказа от проведения ТЛТ в стационаре являлись:

1. Поздняя госпитализация (менее 40% больных ОКС поступают в стационар в первые 6 часов от начала заболевания).

2. Большое количество противопоказаний к проведению ТЛТ (не менее 30–35% больных имеют противопоказания к ТЛТ).

Выводы

1. ТЛТ на этапе СМП – это метод, позволяющий максимально приблизить реперфузионную терапию к пациенту ОКС с подъемом сегмента ST.

2. Основная задержка времени в оказании медицинской помощи больным ОКС (80% от целевого значения – 6 часов) связана с несвоевременностью обращения в службу СМП.

3. Сокращение времени обращения в службу СМП больных ОКС позволит увеличить вероятность проведения и эффективность ТЛТ на этапе СМП.

4. Недостаточная теоретическая и практическая подготовка врачей СМП сдерживает в показанных случаях проведение ТЛТ на этапе СМП.

5. ТЛТ препаратами стрептокиназа, проурокиназа (Пулолаза), тенектеплаза (Метализе) при ОКС с подъемом сегмента ST является безопасной и достаточно эффективной на этапе СМП.

6. Больные ОКС с подъемом сегмента ST поступают в стационар в среднем позднее 6 часов от начала болевого синдрома, что ограничивает возможность проведения ТЛТ в стационаре.

Литература

1. Верткин А.Л. Национальное руководство по скорой помощи / А.Л. Верткин. – М.: Эксмо, 2012. – 816 с.
2. Верткин А.Л. Острый коронарный синдром: тактика ведения на до- и госпитальном этапе / А.Л. Верткин [и др.] // Врач скорой помощи. – 2012. – № 12. – С. 17-22.
3. Морозов С.Н. Анализ работы кардиологических бригад по оказанию догоспитальной помощи в городах Якутске и Комсомольске-на-Амуре / С.Н. Морозов, Н.Ю. Майкова // Врач скорой помощи. – 2012. – № 10. – С. 11-15.
4. Национальные клинические рекомендации. Сборник / под ред. Р.Г. Оганова. – 3-е издание. – М.: Силиция-Полиграф, 2010. – 592 с.

5. Новикова Н.А. Тенектеплаза: новые возможности системной тромболитической терапии при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST / Н.А. Новикова, А.Е. Удовиченко // Рациональная терапия в кардиологии. – 2010. – № 6. – С. 837-842.
6. Об оснащении санитарного автотранспорта. Приказ МЗ СР РФ от 01.12.2005 г. № 752.
7. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Приказ МЗ СР РФ от 15.11.2012 г. № 918н.
8. Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST. Приказ МЗ СР РФ от 24.12.2012 г. № 1389н.

9. Об утверждении требований к комплектации лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения укладки выездной бригады скорой медицинской помощи. Приказ МЗ СР РФ от 11.06.2010 г. № 445н.

10. Олесин А.И. Избранные вопросы практической кардиологии / А.И. Олесин и соавт. – СПб: СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2001. – 394 с.

11. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST: тактика ведения на догоспитальном этапе / под ред. С.Н. Терещенко. – М., 2011. – 68 с.

12. Рекомендации ESC по ведению больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (2008) [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://medreview.com.ua/issues/5/article3/>

13. Руксин В.В. Краткое руководство по неотложной кардиологии / В.В. Руксин. – СПб.: ИнформМед, 2010. – 415 с.

14. Салеев В.Б. Гериатрические особенности оказания скорой и неотложной медицинской помощи: монография / В.Б. Салеев. – Йошкар-Ола: МарГУ. – 2008. – 670 с.

15. Салеев В.Б. Диагностика и тактика при неотложных кардиологических заболеваниях у пожилых пациентов в условиях скорой помощи / В.Б. Салеев. – Йошкар-Ола: МарГУ. – 2009. – 316 с.

16. Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat/rosstatsite/main/population/demography/>

17. Фомин И.В. Острый инфаркт миокарда: Методические рекомендации. – Н. Новгород, 2010. – 84 с.

18. Хусаинова Д.Ф. Сравнительный анализ индикаторов качества оказания скорой медицинской помощи больным острым коронарным синдромом / Д.Ф. Хусаинова [и др.] // Врач скорой помощи. – 2013. – №1. – С. 28-32.

19. Ambrose J.A. . Vulnerable plaques and patients: improving prediction of future coronary events / J.A. Ambrose, S. Srikanth // Am. J. Med. – 2010. – Vol. 123, №1. – P. 10-16.

20. Guidelines Acute myocardial infarction // European Heart Journal. – 1996. – Vol. 17. – P. 43-63.

21. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/Guidelines_AMI_STEMI.pdf

22. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators // N. Eng. J. Med. – 1997. – Vol. 337. – P. 1118-1123.

УДК 616.12-008.331.1

**Н.И. ГАПОНОВА, В.Р. АБДРАХМАНОВ,
Е.А. ЧУМАКОВА**

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Артериальная гипертензия, осложненная гипертоническими кризами: частота выявления и особенности течения в Москве

В статье представлены результаты проведенного клинко-статистического анализа артериальной гипертензии, осложненной гипертоническим кризом (ГК), по данным скорой медицинской помощи им. А.С. Пучкова г. Москвы. Отмечен рост числа ГК, который за период с 2005 по 2011 гг. составил 12,1%. Выявлено увеличение числа ГК среди лиц молодого возраста (18-35 лет). При анализе частоты развития цереброваскулярных осложнений ГК обнаружены возрастные особенности с наибольшими показателями у мужчин в возрасте 36-74 лет и у женщин старше 75 лет.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертонический криз, догоспитальный этап, клинко-статистический анализ.

**N.I. GAPONOVA, V.R. ABDRAKHMANOV,
E.A. CHUMAKOVA**

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Arterial hypertension complicated by hypertensive crises: the detection rate and characteristics of the course in Moscow

The article represents results of clinical and statistical analysis of arterial hypertension complicated by hypertensive crisis (HC), according to the Emergency Medical Care named after A.S. Puchkov, Moscow. It is marked that the number of HC has increased by 12,1%, for the period from 2005 to 2011. It has been identified that the number of HC in young adults (18-35 years) has increased. During analysis of the incidence of cerebrovascular complications HC age-specific features were identified with highest rates for men aged 36-74 years and women older than 75 years.

Key words: arterial hypertension, hypertensive crisis, prehospital, clinical and statistical analysis.

Контактное лицо:

Гапонова Надежда Ильинична

доктор медицинских наук, профессор кафедры скорой медицинской помощи Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова
117218, г. Москва, ул. Новочеремушкинская, д. 24, кор. 2, кв. 65, тел. 8-910-433-04-83
e-mail: nade-gaponova@yandex.ru

Артериальная гипертензия (АГ) в настоящее время является одним из наиболее широко распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы [3-5]. Эпидемиологические исследования, проведенные в последние 20 лет, в Российской Федерации и США свидетельствуют о высокой распространенности пациентов с артериальной гипертензией [7, 8, 12].

Высокая распространенность АГ — около 40% взрослого населения — предопределяет высокую частоту возникновения сердечно-сосудистых осложнений, в том числе с летальным исходом [6, 10, 11]. Именно АГ является ведущим фактором высокой смертности населения от заболеваний сердечно-сосудистой системы, увеличивая риск развития ишемической болезни сердца и инсульта в 3-4 раза. [1,9]. Увеличение распространенности АГ сопровождается ростом числа гипертонических кризов (ГК) — наиболее грозного и прогностически неблагоприятного проявления [2, 9]

Опасность гипертонического криза заключается в остром повреждении органов-мишеней. К наиболее существенным нарушениям регионарного кровообращения относятся: транзиторная ишемическая атака, острая гипертоническая энцефалопатия, мозговые инсульты, острый коронарный синдром и острая сердечная недостаточность [13-15]. Гипертонические кризы и развивающиеся при этом повреж-

дения органов-мишеней являются самым частым поводом для обращения пациентов в службу скорой медицинской помощи.

Для успешного решения проблем, обусловленных непрерывным ростом распространенности АГ и, как следствие, ГК, необходимо проводить подробный анализ эпидемиологической ситуации по указанной проблеме, учитывая при этом заболеваемость АГ, сопоставляя полученные данные с эффективностью амбулаторно-поликлинического лечения.

Цель исследования — анализ частоты выявления АГ и особенностей течения ГК в Москве, корреляционный анализ обращаемости больных в службу скорой медицинской помощи и результативности антигипертензивной терапии в амбулаторно-поликлиническом звене.

Материал и методы

В исследование, проведенное на базе скорой медицинской помощи имени А.С. Пучкова (СМП) г. Москвы, включены данные о вызовах и госпитализации больных с неотложными состояниями, обусловленными АГ. Анализ вызовов выполнен за период с 2005-2011 гг. Среди больных было 30% мужчин и 70% женщин. Возраст больных учитывался в диапазоне: 18-35 лет, 36-59 лет, 60-74 года, и старше 75 лет.

С учетом продолжающегося роста обращений за скорой медицинской помощью по поводу АГ, а также в целях определения эффективно-

сти амбулаторно-поликлинической помощи было проведено анкетирование больных по специально разработанному опросному листу. Исследование проводилось врачами выездных бригад СМП, которые опрашивали пациентов с АГ при выездах на квартиру. При анкетировании пациентов во всех муниципальных округах Москвы были получены сведения о длительности заболевания, регулярности самоконтроля артериального давления (АД), содержании медикаментозной терапии, регулярности приема антигипертензивных препаратов.

В процессе исследования был проведен анализ качества амбулаторно-поликлинического лечения в Москве с учетом эффективности назначений и регулярности приема антигипертензивных препаратов. Результативность лечения оценивалась по 5-балльной системе:

1 балл — назначения отсутствовали (без обращения к врачу) или неадекватное лечение с применением малоэффективных препаратов (в том числе без обращения к врачу), таких как резерпин, но-шпа и т.п.;

2 балла — нерегулярная монотерапия;

3 балла — регулярная монотерапия;

4 балла — нерегулярная комбинированная терапия;

5 баллов — регулярная комбинированная терапия.

Кроме того, проводился корреляционный анализ по Спирмену — между числом вызовов бригад СМП и каче-

Таблица 1.

Динамика выездов бригад скорой медицинской помощи за 2005-2011 гг.

Год	Количество вызовов по сердечно-сосудистым заболеваниям	Количество вызовов по ГК
2005	732 065	43 828
2007	874 675	57 004
2009	930 997	72 130
2011	985 017	75 629
Динамика 2005-2011 гг.	+10,0%	+12,1%

ством лечения АГ в амбулаторных условиях Коэффициент корреляции рангов вычисляли по формуле:

$$r = 1 - \frac{6d^2}{n(n^2 - 1)}$$

где d^2 – сумма квадратов разности рангов; n – число парных наблюдений.

Результаты и обсуждение

Число выездов бригад скорой медицинской помощи по поводу неотложных состояний, обусловленных АГ, в последние годы продолжает неуклонно расти. Такая тенденция, прежде всего, характерна для наиболее опасного проявления АГ, а именно, гипертонических кризов.

Как представлено в таблице 1, за указанный период отмечается увеличение числа случаев ГК в общей структуре сердечно-сосудистых заболеваний, которые занимают ведущее место среди вызовов, выполняемых бригадами скорой медицинской помощи г. Москвы. Рост числа вызовов бригад СМП в Москве объясняется, прежде всего, демографическими и социальными факторами, такими, как увеличение продолжительности жизни населения, а также увеличением количества лиц, временно находящихся на территории города, которые также обращаются за скорой медицинской помощью.

Кроме того, необходимо отметить, что наблюдается четкая тенденция увеличения числа случаев ГК среди лиц молодого возраста (18-35 лет) обоего пола (рис. 1).

Особое внимание при анализе полученных данных было обращено на осложнения АГ, в частности, на динамику цереброваскулярных заболеваний: инсультов, транзиторной ишемической атаки, гипертонической энцефалопатии.

При анализе возрастных аспектов наблюдается разнонаправленная динамика инсультов у мужчин и женщин. Если количество вызовов у мужчин в 1,5 раза больше в 18-35 лет и в 36-59 лет, сравнительно одинаковое в возрасте 60-74 года, то в возрастных группах старше 75 лет наблюдается 3-4-х кратное преобладание женщин.

Результаты анкетирования больных гипертонической болезнью. В рамках настоящего исследования было проанализировано 7957 анкет больных АГ. Полученные данные показали, что частота обращений больных АГ в службу скорой медицинской помощи зависит от длительности течения заболевания. Так, если с длительностью болезни до 1 года меди-

Рисунок 1. Динамика выездов бригад скорой медицинской помощи по поводу гипертонических кризов у лиц молодого возраста (18-35 лет)



Рисунок 2. Лекарственный состав амбулаторной терапии (n=7957)

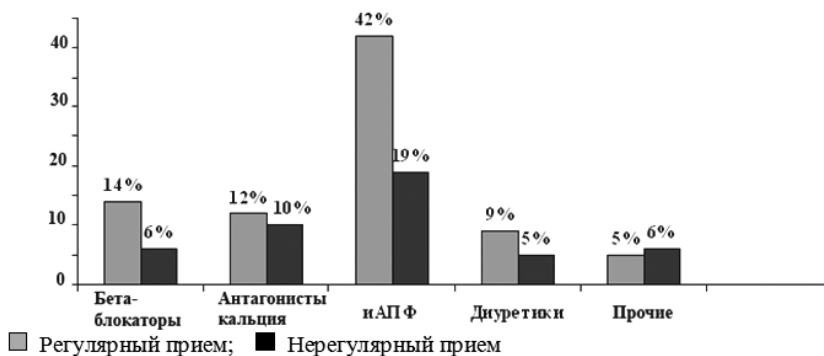
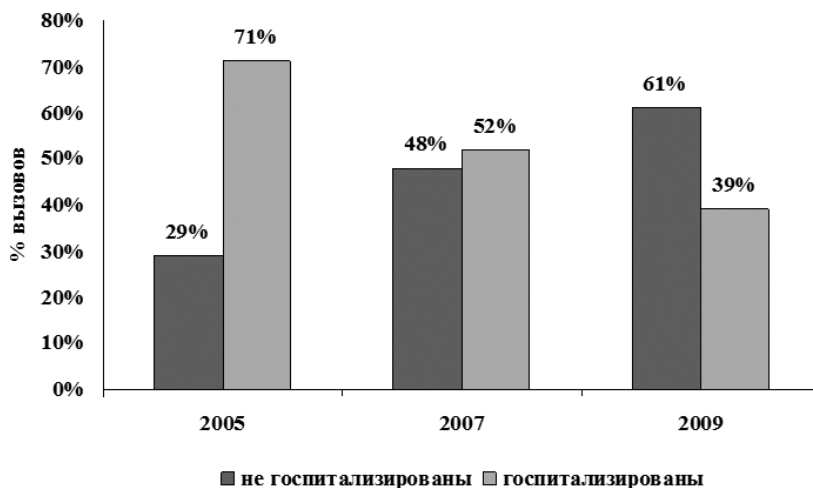


Рисунок 3. Динамика вызовов бригад СМП по поводу гипертонических кризов

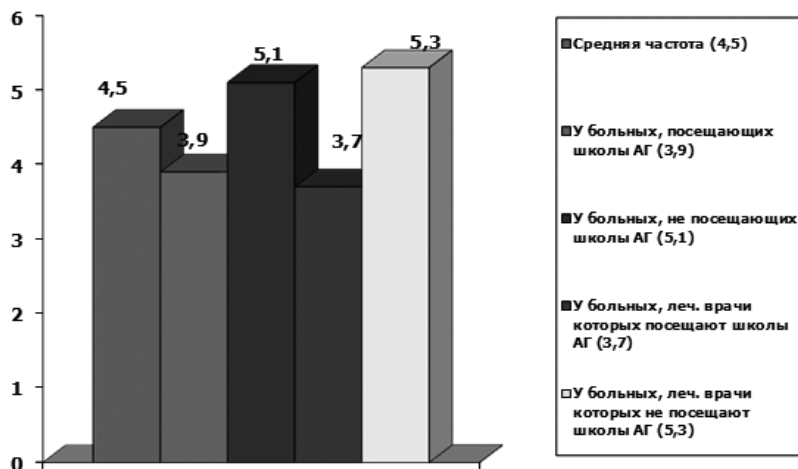


цинская помощь оказывалась 477 больным (6%), с длительностью АГ от 6-10 лет — 1990 (25%), то с длительностью АГ более 10 лет — 3819 (48%) пациентам.

При анализе антигипертензивного лечения в амбулаторном звене больных артериальной гипертензией установлено, что большинство из них (61%) полу-

Рисунок 4.

Частота развития гипертонических кризов за год на одного больного АГ



чали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, следующими по частоте применения были антагонисты кальция — 22%, β-адреноблокаторы — 20%, диуретики — 14%, прочие — 11%.

Также была проанализирована приверженность пациентов к назначенной терапии, выраженная параметром регулярность/нерегулярность (рис. 2).

В лечении обследованных больных преобладала монотерапия — 30% больных регулярно принимали один антигипертензивный препарат, 18% получали нерегулярную монотерапию. Регулярную комбинированную терапию — 2 антигипертензивных препарата и более — получали 25% больных. При анализе полученных анкет было установлено, что только 21% пациентов с АГ, проживающих в столице, отказывались от регулярного приема антигипертензивных препаратов, тогда как аналогичные показатели в целом по Российской Федерации превышают 40% [11].

В 2006 году с целью улучшения качества оказания медицинской помощи на догоспитальном этапе были разработаны и внедрены в практику бригад СМП г. Москвы алгоритмы оказания дифференцированной медицинской помощи больным с ГК. В результате была достигнута положительная динамика в лечении таких пациентов. Так, в 2005 году соотношение успешно купированных на догоспитальном и госпитальном этапе ГК составило 29 и 71% от общего числа кризов соответственно. В 2009 г. количество госпитализаций пациентов снизилось до 39% (рис. 3). Внедрение алгоритмов лечения ГК позволило уменьшить количество госпитализируемых

пациентов с 71% в 2005 г. до 39% в 2009 г., что позволило снизить финансовые расходы, связанные с госпитализацией больных на стационарное лечение.

Улучшению тактики введения больных с ГК также способствовало создание в 2006 году на Станции скорой медицинской помощи им. А.С. Пучкова консультативно-кардиологического пульта, что позволило своевременно диагностировать осложнения криза: безболевая ишемия миокарда, атипичное начало острого инфаркта миокарда, жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма, тромбоэмболия легочной артерии и т.д. Кроме того, оказало влияние внедрение в практику бригад СМП современных высокоэффективных антигипертензивных инъекционных препаратов, таких как урапидил, альбетор, метопролол.

В настоящее время общепризнанно, что создать мотивацию постоянного лечения для больных с хроническими заболеваниями можно только на основе специальной системы обучения таких больных. Эффективность обучения лиц с сахарным диабетом, бронхиальной астмой доказана в многочисленных исследованиях, накоплен определенный опыт по обучению больных с АГ.

В ряде поликлиник г. Москвы проводился ретроспективный анализ амбулаторных карт и анкетирование пациентов с АГ. В анкету входили вопросы, касающиеся факторов риска, длительности заболевания, частоты развития ГК и госпитализации по поводу кризов, приема лекарственных препаратов. Анализировали приверженность больных к лечению (степень выполнения рекомендаций вра-

ча), причины отказа от приема антигипертензивных лекарственных препаратов, посещаемость школ для больных АГ, а также обучение участковых терапевтов в школах для врачей по АГ.

По результатам опроса больных с АГ проводилась оценка правильности выполнения ими рекомендаций врача: полностью соблюдают, частично или совсем не соблюдают назначения врача.

Отмечено увеличение количества больных, полностью выполняющих назначения врача, с 28% в 2004 году до 54% в последующие годы. В 2007 году в 3 раза меньше стало больных, не соблюдающих рекомендации врача, однако в 2009 году вновь отмечена тенденция роста данной группы.

Проводилось анкетирование 470 больных АГ (из них 42% мужчин и 58% женщин). Средний возраст составил 61,7±14,5 года. Среди причин невыполнения рекомендаций 21% больных назвал материальные трудности, 18% — отсутствие преемственности между стационаром и поликлиникой, 5% — развитие осложнений, 23% — нежелание принимать препараты, а большинство (33%) больных самостоятельно прекращали прием препаратов из-за улучшения самочувствия. Полученные результаты анкетирования представлены на рисунке 4.

Анализируя полученные данные, можно отметить, что обучение в школах больных с АГ повышает информированность о заболевании и приверженность к выполнению рекомендаций врача, а это приводит к увеличению числа лиц, эффективно контролируемых уровнем АД, и позволяет снизить частоту развития ГК и госпитализаций.

К факторам, повышающим приверженность к лечению, относятся образовательные программы, направленные на повышение мотивации к лечению; самоконтроль АД в домашних условиях; привлечение членов семьи пациента к процессу лечения и контроля уровня АД; участие в лечебном процессе медицинских сестер.

Нельзя не учитывать факторы, связанные с личностью врача: это квалификация врача, сотрудничество с пациентом и заинтересованность в его судьбе. Обучение врачей в школах по АГ врачей позволяет не только повысить квалификацию, но и обучиться методам убеждения больных в необходимости постоянной медикаментозной терапии.

Повышают приверженность к лечению и факторы, связанные с пациентом и терапией: удобство приема препаратов (простые схемы приема, не влияющие на привычный образ жизни); быстрый эффект, хорошая переносимость, стоимость, а также доверие к врачу, позитивный пример эффективности лечения; осознанная необходимость терапии.

Выводы

1. Отмечен рост числа вызовов бригад скорой медицинской помощи по поводу гипертонических кризов в Москве с 2005 по 2011гг., который составил 12,2%.

2. Выявлена тенденция к увеличению числа случаев гипертонических кризов у лиц молодого возраста (18-35 лет).

3. Результаты анкетирования больных артериальной гипертензией, обратившихся в службу скорой медицинской помощи показали, что лишь 21% больных не принимали антигипертензивные препараты, тогда как аналогичные показатели по РФ превышают 40%.

4. Мероприятия, направленные на совершенствование лечебно-диагностической тактики на дого-

спитальном этапе, способствуют повышению качества оказания медицинской помощи больным с гипертоническими кризами.

5. Результаты анкетирования больных артериальной гипертензией, наблюдавшихся в поликлинике, показали, что обучение в школах по артериальной гипертензии, как больных, так и врачей, повышает эффективность антигипертензивной терапии, предотвращая развитие гипертонических кризов и уменьшая частоту госпитализаций.

Литература

1. Верещагин Н.В. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики / Н.В. Верещагин, М.А. Пирадов, З.А. Суслина. Краткое руководство для врачей / Под ред. Н.В. Верещагина, М.А. Пирадова, З.А. Суслиной. — М.: Интермедика, 2002. — 208 с.
2. Гапонова Н.И. Клинико-статистический анализ артериальной гипертензии, осложненной гипертоническим кризом, в Москве за 2005-2009 гг. / Н.И. Гапонова, Н.Ф. Плавун, С.Н. Терещенко и др. // Кардиология. — 2011. — № 2. — С. 40-44.
3. Медико-демографические показатели Российской Федерации. 2006 год. // Статистические материалы. — М., 2007. — 179 с.
4. Обновление Европейских рекомендаций по лечению артериальной гипертензии. // Артериальная гипертензия. — 2010. — № 16 (1). — С. 4-42.
5. Ощепкова Е.В. Регистр артериальной гипертензии / Е.В. Ощепкова, П.Я. Довгалецкий, В.И. Гриднев // Терапевтический архив. — 2007. — № 8. — С. 46-48.
6. Ощепкова Е.В. Пятилетние итоги реализации федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» 2002-2006 годы / Е.В. Ощепкова // Терапевтический архив. — 2007. — № 9. — С. 25-30.
7. Результаты второго этапа мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертензии в Российской Федерации (2005-2007 гг.) // Информационно-статистический сборник. — М., 2008. — 224 с.
8. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОГ), Всероссийское научное общество кардиоло-

гов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. — 2010. — № 3. — С. 1-32.

9. Терещенко С.Н. Гипертонические кризы / Под ред. С.Н. Терещенко, Н.Ф. Плавун. — М.: МЕДпресс-информ, 2013. — 207 с.

10. Чазов Е.И. Руководство по артериальной гипертензии / Под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. — М.: Медиа-Медика, 2005. — 784 с.

11. Шальнова С.А. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации / С.А. Шальнова, Ю.А. Баланова, В.В. Константинова и др. // Российский кардиологический журнал. — 2006. — №4. — С. 45-50.

12. Fang, J. Hypertension control at physicians' offices in the United States / J. Fang, M.H. Alderman, N.L. Keenan et al. // Am. J. Hypertens. — 2008. — Vol. 21. — P. 136-142.

13. Marik P.E. Hypertensive emergencies: an update. / P.E. Marik, R. Rivera // Curr. Opin. Crit. Care. — 2011. — Vol. 17. — P. 569-580.

14. Van den Born B.J. Dutch guideline for the management of hypertensive crisis - 2010 revision. / B.J. Van den Born, C.A. Gaillard et al. // Neth. J. Med. — 2011. — Vol. 69. — P. 248-255.

15. Zampaglione B. Hypertensive urgencies and emergencies. Prevalence and clinical presentation / B. Zampaglione, C. Pascale, M. Marchisio et al. // Hypertension. — 1996. — Vol. 27. — P. 144-147.

УДК 616.126-002

Е.Ю. ПОНОМАРЕВА, Т.Г. СУХОВА, А.П. РЕБРОВ

Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского

Инфекционный эндокардит: существуют ли возрастные особенности?

Изучены особенности течения, локализации клапанного и висцеральных поражений при инфекционном эндокардите у пациентов различного возраста. Среди особенностей, присущих этому заболеванию в детском возрасте, отмечены преимущественно вторичный характер, небольшие размеры вегетаций, относительная редкость поражения почек, селезенки. У пожилых людей по сравнению с пациентами молодого и среднего возраста не выявлено особенностей в выраженности лихорадки, локализации клапанного поражения при ИЭ. Отмечается большая тяжесть недостаточности кровообращения у пожилых больных с ИЭ ($p < 0,05$), большая выраженность легочной гипертензии ($p < 0,025$) и азотемии ($p < 0,05$), а также тенденция к учащению неврологических нарушений, меньшая частота развития спленомегалии ($p < 0,025$). Обсуждаются причины поздней диагностики и несвоевременной госпитализации пациентов с ИЭ различного возраста.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, возрастные особенности.

E.J. PONOMAREVA, T.G. SUHOVA, A.P. REBROV

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

Infectious endocarditis: whether there are age features?

We have studied the characteristics of the course, the localization of the valve and visceral lesions in infectious endocarditis (IE) in patients of different age. Among the features of IE in children we have found mostly the secondary character of IE, the small size of vegetations, the relative rarity of renal disease and splenomegaly. In elderly people, in comparison with young and middle age patients, there was no difference in the severity of fever and localization of IE. We have identified a greater severity of heart failure in elderly patients with IE ($p < 0,05$), the severity of pulmonary hypertension ($p < 0,025$) and azotemia ($p < 0,05$), and the trend towards the presence of more frequent neurological disorders and lower incidence of splenomegaly ($p < 0,025$). We have also discussed the causes of late diagnosis and delayed hospitalization of IE patients of all ages.

Key words: infectious endocarditis, age features.

Контактное лицо:

Ребров Андрей Петрович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета
Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского
410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112, тел. (8452) 49-14-37, e-mail: andreyrebrov@yandex.ru

Инфекционный эндокардит (ИЭ) представляет собой серьезную медико-социальную проблему в связи с серьезным прогнозом, не снижающимся уровнем заболеваемости и существенными трудностями в диагностике и лечении [1-8, 15]. ИЭ развивается у пациентов преимущественно молодого и среднего возраста [1, 3], хотя в последние два десятилетия наблюдается тенденция к увеличению частоты заболевания у пожилых [1, 10, 12-14]. ИЭ у детей и подростков редкое, а у грудных детей - редчайшее заболевание, частота которого составляет 3,0-4,3 случая на 1 млн населения в год [6, 9, 11, 15]. В крупных стационарах Европы и США удельный вес этого заболева-

ния среди детей и подростков постепенно растет. Это обусловлено увеличением числа операций на сердце при врожденных пороках, инвазивных диагностических и лечебных медицинских манипуляций [11, 15]. Среди особенностей ИЭ у пожилых в литературе отмечают преобладание в качестве этиологических факторов стрептококков (преимущественно *Str. bovis*) и энтерококков, значимость инвазивных медицинских манипуляций и сосудистых устройств как источника бактериемии [2-4, 9], коморбидность [1, 12, 18, 19]. К особенностям ИЭ у пожилых пациентов относят безлихорадочное течение или субфебрилитет вместо традиционной фебрильной лихорадки, прогрессирова-

ние сердечной недостаточности, атеросклеротическое поражение и кальциноз клапанов и эндокарда, трудности дифференциальной диагностики (вследствие необходимости дифференциальной диагностики со злокачественными новообразованиями, инфекциями мочевыводящих путей и т.п.) [1-4, 12-14]. Также отмечаются меньшая частота и выраженность иммунопатологических реакций, а из лечебных аспектов - возможность токсического действия антибактериальных препаратов в связи с нарушением функций печени и почек у пожилых пациентов [1, 7, 10, 12]. Данные об особенностях ИЭ в детском возрасте противоречивы. Наряду с отмечаемой при ИЭ у детей тенденции к мультиклапанно-



ВОССТАНАВЛИВАЯ УТРАЧЕННОЕ

РЕМАКСОЛ®

Первый инфузионный гепатопротектор - стимулятор синтеза эндогенного адemetионина (SAM)

ПОЛИСАН

www.polysan.ru

Энтерол®



- способствует восстановлению собственной микрофлоры пациента¹
- профилактика и лечение дисбактериоза и диареи на фоне антибактериальной терапии²
- профилактика и лечение диареи путешественников³
- препарат для лечения и профилактики диареи любого происхождения²
- препарат рекомендован к применению четырьмя международными медицинскими сообществами⁴⁻⁷

Регистрационный номер ЛП-000622, П. № 011277

Литература:

1. БСЭ, информация о лекарствах. – 1995. – 9 (11). – С. 15-16. Вандерплас Й. Клиническое использование пробиотиков. Мифы и Реальность.
2. Шурвич С. М. и др. // Гастроэнтерология. – 1999. – 06. – С. 881-888.
3. Колларен Х. и др. Международная медицина путешественников. – 1989. – С. 9-17.
4. Гуджио А. и др. Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и детского питания/ Европейское общество детских инфекционных болезней. Доказательные руководства по ведению острого гастроэнтерита у детей в Европе. ДЖПН, 2008; 46: С. 81-184.
5. Национальный институт здравоохранения (Великобритания).
6. Туттерес Кастрейона П. и др. Ведение острых гастроэнтеритов у детей младше 5 лет. Обзор, основанный на клинических доказательствах. Практическое клиническое руководство. Иберо Латин Американ. Педиатр. Барселона, 2009.
7. Всемирная гастроэнтерологическая организация. Практическое руководство. Пробиотики и пребиотики. Май, 2008.
8. См. Инструкцию по медицинскому применению препарата «Энтерол».

Показания: лечение и профилактика диареи различной этиологии у взрослых и детей от 1 года, в том числе при дисбактериозе, синдроме раздраженного кишечника, энтероколите, антибиотико-ассоциированной диареи, диареи путешественника, диареи, вызванной бактерией *S. difficile* (К. диффициле)⁸

Противопоказания: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; наличие центрального венозного катетера⁹.

www.enterol.ru

* По данным информационно-статистической базы компании Ай Эм Эс Хелс за 2012 г. в сегменте пробиотических препаратов в денежном выражении. Сертификат Ай Эм Эс Дата: 2012 г.

ООО «БИОКОДЕКС»
119019, г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 21
Тел.: (495) 783 2680; факс: (495) 783 2681

BIOCODEX 

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

му поражению и бурному течению заболевания [6], констатируется и изменение клинической картины ИЭ под влиянием антибактериальной терапии, в частности, маломанифестное течение, приводящее к диагностическим сложностям на раннем этапе развития болезни [11]. Наконец, в доступной литера-

туре крайне немногочисленны исследования, в которых исследуются особенности ИЭ в зависимости от возраста и сопоставляются проявления заболевания в различных возрастных группах [16, 17].

В настоящей работе предпринимается попытка на основании многолетнего опыта работы с

больными ИЭ в условиях стационара изучить возрастные аспекты заболевания и выявить возможные особенности его течения, присущие пациентам разного возраста.

Цель исследования – изучить клинические особенности (характер поражения сердца, висцеро-

Таблица 1.

Частота клинических проявлений, клапанных и висцеральных поражений у пациентов с инфекционным эндокардитом различного возраста

Параметр	1 группа (n=10)	2 группа (n=26)	3 группа (n=41)	4 группа (n=25)	Значение p
Возраст, лет	8; 4-11	25; 24-28,5	44,1±10	66,6±8	-
Первичный ИЭ	1 (10%)	11 (42%)	26 (63,4%)	10 (40%)	0,04
Вторичный ИЭ	9 (90%)	15 (58%)	15 (36,5%)	15 (60%)	0,04
Безлихорадочное течение	0	1 (4%)	3 (7,3%)	3 (12%)	0,5
Установленные «входные ворота»	2 (20%)	20 (78%)	19 (46,3%)	9 (36%)	0,4
Аортальная локализация	3 (30%)	11 (42%)	24(58,5%)	11 (44%)	0,25
Митральная локализация	6 (60%)	14 (54%)	21 (51%)	17 (68%)	0,18
Трикуспидальная локализация	1 (10%)	3 (12%)	4 (10%)	5 (20%)	0,23
Поражение 2-х и более клапанов	2 (20%)	8 (31%)	10 (24,4%)	8 (32%)	0,5
Вегетиции >1 см	1 (10%)	8 (31%)	17 (41%)	5 (20%)	0,4
Внутрисердечные абсцессы	0	3 (12%)	5 (12%)	4 (16%)	0,66
Деструкции внутрисердечных структур	0	6 (23%)	9 (22%)	8 (32%)	0,36
ЭКГ-признаки поражения миокарда	5 (50%)	11 (42%)	19 (46%)	13 (52%)	0,22
Диффузный миокардит	0	5 (19%)	7 (17%)	3 (12%)	0,57
Сердечная недостаточность (IIA ст. и более)	2 (20%)	16 (62%)	28 (68%)	23 (92%)	0,025
Гепатит	4 (40%)	12 (46%)	5 (12%)	3 (12%)	0,9
Спленомегалия	3 (30%)	18 (69%)	22 (54%)	4 (16%)	0,0024
Изолированный мочевого синдром	2 (20%)	8 (31%)	12 (29%)	6 (24%)	0,64
Гломерулонефрит	0	4 (15%)	6 (14,6%)	2 (8%)	0,42
Неврологические нарушения	1 (10%)	4 (15%)	7 (17%)	6 (24%)	0,49
Эмболии	1 (10%)	12 (46%)	11 (27%)	7 (28%)	0,9
Легочная гипертензия (СДЛА>30 мм рт ст)	2 (20%)	20 (77%)	39 (95%)	25 (100%)	0,0017
Госпитальная летальность	1 (10%)	3 (11,5%)	1 (2,4%)	2 (8%)	1,1

Шрифтом выделены статистически значимые различия ($p < 0,05$) критерия χ^2

патии), выраженность системного воспаления у пациентов с достоверным ИЭ в различных возрастных группах.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены истории болезни 102 пациентов с ИЭ, разделенные на четыре группы по возрасту. Первую группу составили 10 пациентов в возрасте от трех до 14 лет, вторую – 26 пациентов в возрасте от 18 до 30 лет, третью – 41 больной в возрасте от 31 до 55 лет и четвертую – 25 пациентов в возрасте старше 60 лет. Критерии включения в исследование: достоверный ИЭ – 2 больших, 1 большой и 3 малых или 5 малых Duke-критериев [15]. Инъекционные наркоманы исключены из исследования для большей корректности сравнения, т.к. не встречались в группе пациентов детского и пожилого возраста. Больные ИЭ первой группы (дети) с 1999 по 2008 гг. находились на лечении в клинике госпитальной педиатрии СГМУ, все остальные в указанный период времени являлись пациентами Областной клинической больницы г. Саратова – клинической базы кафедры госпитальной терапии. У всех пациентов анализировались длительность лихорадки, наличие и особенности «входных ворот», сроки госпитализации, своевременность диагностики. Всем больным проведены общеклиническое обследование, трансэхокардиальная ЭХОКГ (комплекс Acuson 128 XP/10), бактериологическое исследование крови, определение С-реактивного протеина количественным высокочувствительным методом, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом преципитации полиэтиленгликолем по Digeon. Определение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) рассчитывали на основе систолического градиента давления между правым желудочком и правым предсердием по уравнению Бернулли с использованием пиковой скорости потока трикуспидальной регургитации.

Статистическая обработка проведена с использованием прикладного пакета программ Statistica 6.0. Результаты представлены в виде $M \pm SD$ при параметрическом распределении признака и как Med; 25-75% персентили при распределении, отличном от нормального. Для сравнения частот признаков в группах использован частотный критерий χ^2 , для оценки связей – корреляционный анализ Спирмена. Достоверность

различий одноименных количественных показателей между группами определялись при помощи двухвыборочного критерия Mann-Whitney.

Результаты и обсуждение

Представленные данные о распределении пациентов в группах по гендерному признаку (рис.1) позволяют отметить увеличение числа женщин среди больных ИЭ по мере увеличения возраста пациентов ($p > 0,05$), что соответствует данным других исследователей [16] и обычно объясняется большей продолжительностью жизни женщин в старшей возрастной группе.

Особенности течения, локализации клапанного поражения, а также частота поражения сердца и других органов у пациентов с ИЭ различных возрастов представлены в таблице 1.

Кардиогенные факторы риска ИЭ. У детей преобладает вторичный генез клапанного поражения (развитие заболевания на фоне измененных клапанов) по сравнению с больными молодого и среднего возраста ($p < 0,05$). У двух детей предшествующей патологией являлся врожденный порок сердца (ВПС): аортальный стеноз у трехлетнего мальчика и гемодинамически значимый дефект межжелудочковой перегородки в сочетании со стенозом легочной артерии у девочки 14 лет. У остальных детей фоном для развития ИЭ послужил синдром дисплазии соединительной ткани сердца: миксоматозная дегенерация, пролапс митрального клапана. Ревматических пороков сердца, как фоновой патологии для ИЭ у детей и молодых пациентов второй группы, в наших наблюдениях не отмечено. В то же время предшествующее ревматическое поражение клапанов выявлено у 5 (20%) пациентов четвертой группы и 7 – третьей ($p > 0,05$). Это соответствует данным литературы о постепенном снижении роли ревматических пороков в качестве кардиогенных факторов риска при повышении удельного веса ВПС и синдрома дисплазии соединительной ткани сердца [15]. Во второй и третьей возрастных группах отмечается тенденция к увеличению ИЭ на ранее интактных клапанах ($p > 0,05$), а среди кардиогенных факторов риска при вторичных формах заболевания преобладают синдром дисплазии соединительной ткани сердца и ВПС (двустворчатый аортальный клапан, пролапс митрального клапана, дефект меж-

желудочковой перегородки, открытое овальное окно и т.п.). В четвертой группе к состояниям, на фоне которых развивается клапанная инфекция, добавляется атеросклероз и кальциноз клапанных структур и хорд.

Начальные проявления ИЭ, качество и своевременность диагностики

Для всех четырех групп пациентов ИЭ основным клиническим проявлением заболевания была продолжительная фебрильная лихорадка. Упоминаемые в литературе безлихорадочное течение ИЭ и/или низкий субфебрилитет, свойственные пожилым больным, отмечены нами редко (у детей не встречалось вовсе), и различий по этому симптому у пожилых больных и лиц молодого и среднего возрастов не было. Все взрослые пациенты госпитализировались поздно: срок от начала лихорадки до госпитализации составлял от 30 до 96 дней. Медиана продолжительности лихорадочной реакции, включая субфебрилитет, от начала заболевания до госпитализации составила у детей 33,7 сут. vs 53,2 у взрослых ($p < 0,05$), т.е. дети с ИЭ в целом попадали в стационар хотя и поздно, но раньше взрослых. Видимо, этому способствуют тяжесть клинических проявлений (лихорадка, интоксикация) и ключевая роль взрослых (родителей, медиков амбулаторного звена) в решении вопроса о госпитализации (настоятельные требования). Среди пациентов второй и третьей групп около 30% обратились за врачебной помощью поздно. Всем взрослым, в особенности, пожилым пациентам, на этапе, предшествующем стационарному лечению, устанавливались различные диагнозы: от локальных воспалительных процессов (холестит, пиелонефрит) до поздней стадии на злокачественные новообразования с проведением подробного обследования в этом направлении. Как правило, по поводу лихорадки назначалась антибактериальная терапия, часто прерывистая и нерациональная по выбору препарата и его дозировкам. Вследствие этого отрицательная гемокультура у большинства пациентов не позволила в рамках данного исследования сопоставить этиологические факторы в разных возрастных группах.

Установить вероятные «входные ворота», источник бактериемии при ИЭ, чаще удавалось у пациентов молодого и среднего возраста, чем у детей и пожилых больных.

При этом у 6 из 9 пожилых пациентов с установленными «входными воротами» источником инфекции послужили медицинские манипуляции и оперативные вмешательства (экстракции нескольких зубов, вскрытие нагноившейся атеромы и постинъекционного абсцесса ягодичной области, холецистэктомия). У трех больных развитию ИЭ предшествовала носоглоточная инфекция. Полученные данные подтверждают сохраняющееся значение инфекций полости рта, инвазивных стоматологических и прочих медицинских манипуляций для развития ИЭ [1, 4, 15]. Анализ медицинской документации в большинстве случаев не позволил установить «входные ворота» для развития ИЭ у детей. В немалой степени это обусловлено относительно поздней диагностикой ИЭ (следовательно, отсутствием целенаправленного сбора анамнеза) не только на амбулаторном этапе, но и в условиях стационара (лишь на 5-9 сутки пребывания). Из 10 пациентов верный диагноз при госпитализации предполагался только у одного мальчика с фебрильной лихорадкой на фоне тяжелого врожденного порока сердца. В остальных случаях среди направительных диагнозов фигурировали острый холецистит, пиелонефрит, пневмония, ревматизм, бронхит с затяжным течением, геморрагический васкулит, моноартрит коленного сустава, вегето-сосудистая дистония, митральная недостаточность, то есть среди ошибочных диагнозов нет

ни одного повторения. Поздняя диагностика ИЭ, установление верного диагноза лишь после инструментального обследования неоднократно обсуждалась в литературе [2, 3, 7, 8] и имеет различные причины. К объективным причинам можно отнести многообразие клинических проявлений, отсутствие специфических признаков тяжелой клапанной инфекции на начальном этапе ИЭ. У детей, особенно у маленьких, к этому добавляется невозможность детализации жалоб и анамнеза. Среди субъективных причин поздней и ошибочной диагностики ИЭ фигурируют недостаточная оснащенность лечебных учреждений (невозможность своевременной эхокардиографии, исследования гемокультуры), недостаточный уровень знаний врачей об этом заболевании, отсутствие внимания или недоверие к данным клинического обследования, в особенности к динамике аускультативных изменений [3]. В определенной степени совокупность этих причин имела место у всех обследованных нами пациентов.

Локализация и тяжесть клапанного и миокардиального поражения

У всех обследованных пациентов преобладало поражение клапанного аппарата левых отделов сердца, что соответствует данным литературы. У 9 из 10 больных первой группы диагностирован ИЭ нативных клапанов, у одного заболевание развилось на внутрисердечном инородном

теле (катетер в правом предсердии с его инфицированием и поражением трикуспидального клапана). Из 9 детей с левосторонней локализацией ИЭ изолированное поражение митрального клапана наблюдалось у пяти, аортального – у двух, сочетанное митральное и аортальное повреждение у одного, локализация в зоне дефекта межжелудочковой перегородки – у одной больной. Правосторонняя (трикуспидальная) локализация диагностирована у одного ребенка (ранее упомянутой ИЭ внутрисердечного инородного тела). Сочетанное поражение двух клапанов встречалось у трети пожилых больных и приблизительно у четверти пациентов молодого и среднего возраста. Изолированного поражения трехстворчатого клапана не выявлено, трикуспидальная локализация встречалась только в виде сочетанного поражения клапанов с митральной и аортальной локализацией, несколько чаще у пожилых больных, чем у пациентов среднего возраста. Так как среди обследованных больных ИЭ нет потребителей инъекционных наркотиков, тенденция к учащению трикуспидальной локализации с возрастом может объясняться большей частотой внутривенных инъекций, микротравматизацией эндокарда трикуспидального клапана [2]. Значимых различий между детьми и взрослыми пациентами с ИЭ по локализации клапанного поражения не отмечено ($p>0,05$).

Таблица 2.

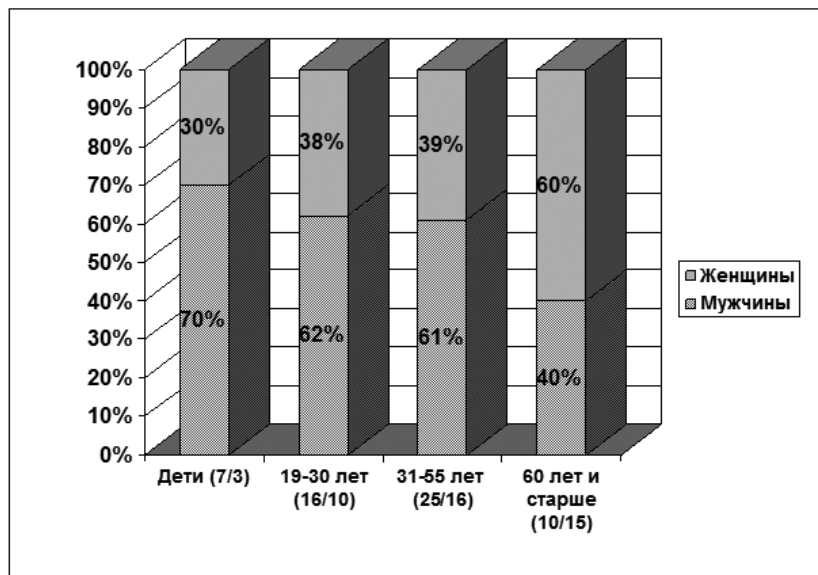
Параметры активности системного воспаления и некоторые биохимические показатели у пациентов ИЭ различного возраста

Параметр	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	Значение p
Возраст, лет	8;4-11	25;24-28,5	44,1±10	66,6±8	<0,00001
Альбумин крови	37±4	35±5	32±7	36±5,1	0,2
Креатинин крови, мкмоль/л	59±6,7	81;70-95	88; 69-101	120;72-130	<0,05
ЦИК крови, Ед.	50; 30-70	97; 50-110	84; 45-100	55; 45-70	<0,05
С-реактивный протеин, мг/л	13; 6,5-36	28; 12-59	42; 12-68	27,1; 12-48	0,5
Лейкоциты крови, тыс / мл	8; 5,7-13	8,9; 5-14	10; 7-13	9,8±4,5	0,6
СОЭ, мм/ч	38; 19-55	28; 10-45	39; 14-55	32±17	0,5

Значимость различий (значение p) указана для Z-критерия Манна–Уитни, шрифтом выделены значимые различия для показателя группы в сравнении с остальными

Рисунок 1.

Распределение больных с ИЭ различного возраста по полу (в скобках по оси ОХ)



У обследованных детей не выявлено деструктивных изменений сердечных клапанов, внутрисердечных тромбов. Крупные размеры клапанных вегетаций с множественными тромбоемболиями по большому кругу кровообращения выявлены лишь у одного ребенка (единственный летальный исход в этой группе, произошедший у девочки 11 лет с ИЭ митральной локализации от эмболии сосудов головного мозга в ожидании запланированного кардиохирургического вмешательства). Несколько чаще крупные вегетации встречались у пациентов среднего возраста, реже – у детей и пожилых ($p > 0,05$).

Признаки поражения миокарда (в основном, тахикардия, не соответствующая степени лихорадочной реакции (у детей - и возрасту), а также ЭКГ-признаки нарушения реполяризации и внутрижелудочковой проводимости) выявлены с примерно равной частотой во всех 4 группах. ЭКГ-изменения (экстрасистолия, нарушения проводимости, реполяризации) при нормальной фракции выброса и нормальном уровне кардиоспецифических ферментов отмечены несколько чаще у пожилых больных по сравнению с другими возрастными группами ($p > 0,05$). Напротив, диффузный миокардит встречался реже ($p > 0,05$) у пожилых пациентов по сравнению с больными ИЭ молодого и среднего возрастов, а у детей не отмечен вовсе.

Из значимых различий по частоте встречаемости кардиальных проявлений обращает внимание

большая выраженность тяжелой недостаточности кровообращения у пожилых пациентов с ИЭ по сравнению с больными среднего возраста (23 (92%) vs 28 (68%), $p = 0,025$) и редкость этого симптома у детей ($p < 0,05$), что обусловлено сохранением компенсаторных возможностей миокарда и отсутствием диффузного миокардита у этих пациентов. Легочная гипертензия, оцениваемая по систолическому давлению в легочной артерии при ЭХОКГ, была редкостью у детей и закономерно увеличивалась по частоте встречаемости ($\chi^2 = 9,85$; $p = 0,0017$) и выраженности с возрастом больных. СДЛА у детей составило 26; 25-41 мм рт. ст., во второй и третьей группах соответственно 42; 38-62 мм рт. ст. и 51 ± 14 мм рт. ст., у пожилых пациентов 58 ± 13 мм рт. ст. ($p < 0,05$). Вероятно, это обусловлено преимущественно гемодинамическими причинами. Так, нами отмечен значимый уровень взаимосвязи легочной гипертензии и недостаточности кровообращения ($r = 0,56$; $p < 0,00001$), аортальной локализации ($r = 0,36$; $p < 0,00001$), миокардита ($r = 0,42$; $p < 0,00001$).

Висцеральные поражения при ИЭ являются вторичными по отношению к клапанной инфекции и обусловлены действием многих факторов: инфекционного агента, провоспалительных цитокинов, иммунопатологических реакций, нарушениями гемореологии с развитием тромбозов и эмболий [3, 4, 8, 15]. В той или иной степени они выявлены у всех обследованных пациентов во всех возрастных

группах. У детей не отмечено клинически явного гломерулонефрита с нефротическим синдромом или азотемией: поражение почек проявлялось только мочевым синдромом (незначительной или умеренной протеинурией, микрогематурией). При ИЭ у детей и пожилых реже встречались спленомегалия по сравнению с пациентами молодого и среднего возрастов ($p < 0,05$).

Среди висцеральных поражений незначимо реже у пожилых пациентов по сравнению с больными молодого и среднего возраста наблюдалось поражение почек (как в виде изолированного мочевого синдрома, так и клинически выраженного гломерулонефрита с нефротическим синдромом и/или транзиторным нарушением функций), а существенно реже – спленомегалия ($p < 0,05$). Неврологические нарушения (преходящие нарушения сознания в виде беспокойства или заторможенности, депрессия, очаговая симптоматика и др.), ассоциированные при ИЭ с высокой летальностью [12, 17, 19], несколько чаще отмечались у пожилых пациентов ИЭ по сравнению с больными второй и третьей групп ($p > 0,05$).

Факторы системного воспаления и некоторые биохимические параметры, имеющие прогностическое значение (альбумин, креатинин крови) у пациентов ИЭ различного возраста представлены в таблице 2. Из представленных данных следует, что различий у пациентов ИЭ разных возрастов в выраженности воспалительных изменений крови (количество лейкоцитов, величина СОЭ, уровень С-реактивного протеина), уровне сывороточного альбумина ($p > 0,05$) не выявляется. Обращает на себя внимание снижение уровня ЦИК у детей и пожилых пациентов по отношению к таковому во второй и третьей группах ($p < 0,05$). Патогенное действие ЦИК существенно для формирования нефропатии при ИЭ [3, 4, 7, 8, 13]. Это подтверждается и в наших наблюдениях: отмечена средняя степень взаимосвязи уровня ЦИК и наличия гломерулонефрита ($r = 0,45$, $p < 0,025$) у больных ИЭ. Образование и циркуляция иммунных комплексов могут быть снижены у пожилых пациентов вследствие инволютивных изменений иммунной системы [1, 18]. У детей сходные изменения, напротив, происходят из-за ее физиологической незрелости [11]. Наконец, повышение сывороточного креа-

тинина, более значимое у пожилых пациентов с ИЭ, отражает не только выраженность нефропатии при этом заболевании, но и закономерное снижение данного показателя с возрастом [1, 8]. В связи с этим следует учесть возможные функциональные последствия нефропатии (транзиторные или необратимые нарушения функции почек) у пожилых пациентов, особенно на фоне назначения нефротоксичных антибиотиков, используемых в терапии ИЭ.

Исходы заболевания. В группе детей из четырех пациентов после стационарного лечения и наблюдения через год после эпизода ИЭ констатировано выздоровление, у двух – излечение клапанной инфекции, но формирование аортальной и митральной недостаточности с регургитацией 2-й степени. Изучение закономерности формирования клапанной недостаточности у детей, перенесших ИЭ, требует большего числа и более длительных сроков наблюдения и невозможно в рамках данного исследования. У двух детей с вторичным ИЭ на фоне ВПС в течение

года рецидивов инфекции и нарушений кровообращения в покое не отмечено, но рекомендована оперативная коррекция дефекта внутрисердечной гемодинамики. Мальчик 7 лет с ИЭ на фоне внутрисердечного инородного тела успешно прооперирован в НИИ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева. Наблюдение ребенка в течение пяти лет свидетельствует о нормальном развитии, хорошем самочувствии и отсутствии рецидивов клапанной инфекции.

В результате стационарного лечения констатировано улучшение (нормализация самочувствия, показателей крови, уменьшение выраженности или исчезновение сердечной недостаточности) у 80% пожилых пациентов и 88% молодых молодого и среднего возраста ($p > 0,05$). Не выявлено также достоверных отличий госпитальной летальности у пациентов ИЭ различного возраста (табл. 1).

Выводы

1. По ключевым характеристикам патологического процесса при ИЭ (локализации, выраженности

системного воспаления, исходам стационарного лечения) принципиальных различий у пациентов разного возраста не отмечено.

2. У пациентов детского возраста выявлен ряд особенностей: преимущественно вторичный характер, небольшие размеры вегетаций, относительная редкость поражения почек и селезенки.

3. Диагностика ИЭ у детей в целом осуществляется в более ранние сроки, чем у взрослых, но в целом (с учетом неблагоприятного прогноза в отсутствии лечения) остается поздней.

4. ИЭ у пожилых пациентов существенно не отличается от развития такового у лиц молодого и среднего возраста по выраженности лихорадочной реакции, особенностям «входных ворот». Поражение сердца у пожилых пациентов ИЭ характеризуется большей тяжестью недостаточности кровообращения, частотой и выраженностью легочной гипертензии. У пожилых пациентов реже наблюдаются спленомегалия и гломерулонефрит с нефротическим синдромом.

Литература

- Белов Б.С. Инфекционный эндокардит. III. Лечение и профилактика / Б.С. Белов // Инфекции и антимикроб. тер. – 2000. – №5. – С. 149-154.
- Буткевич О.М. Инфекционный эндокардит у больных пожилого и старческого возраста/ О. М. Буткевич, Т.Л. Виноградова // Тер. арх. – 1993. – № 9. – С. 62–64.
- Виноградова Т.Л. Инфекционный эндокардит: современное течение, вопросы и проблемы / Т.Л. Виноградова // Сердце. – 2003. – № 5. – С. 222-225.
- Демин А.А., Инфекционный эндокардит: новые стандарты диагностики и лечения / А.А. Демин, И.И. Скопин, М.К. Соболева и др. // Клин. Медицина. – 2003. – № 6. – С. 68-71.
- Сайфутдинов Р.Г. Инфекционный эндокардит / Р.Г. Сайфутдинов, Р.С. Насыбуллина. – МетДок.: Казань, 2008. – с. 38.
- Соболева М.К. Первичный инфекционный эндокардит у детей и подростков / М.К. Соболева, М.Е. Скоблиякова, Е.Г. Соболева // Педиатрия. – 2006. – № 2. – С.11-17.
- Тюрин В.П. Инфекционный эндокардит у лиц пожилого и старческого возраста / В.П. Тюрин, С.В. Дубинина // Клин. мед. – 2000. – № 4. – С. 53-56.
- Чипигина Н.С. Инфекционный эндокардит: внесердечные клинические проявления / Н.С.Чипигина, К.С. Озерецкий // Сердце. – 2003. – № 5. – С. 231-235.
- Bhat A.W. Infective endocarditis in infants and children / A.W. Bhat, S. Jalal, V. John, A.M. Bhat // The Indian Journal of Pediatrics. – 1996. – № 63 (2). – P 204-209.
- Dhavan V.K. Infective endocarditis in elderly patients // Clin. Infect Dis. – 2002. – № 34. – P. 806-12.
- Ferrieri P. Unique Features of Infective Endocarditis in Childhood / P. Ferrieri, M.H. Gewitz, M.A. Gerber // Circulation. – 2002. – № 24. – P.2115-2126.
- Gantz N.M. Geriatric endocarditis: avoiding the trend toward mismanagement // Geriatrics. – 1991. – № 46 (4). – P. 66-68.
- Gleckman R.A. Endocarditis in the elderly // New York: Raven Press. – 1992. – 329 p.
- Gregoratos G. Infective endocarditis in the elderly: diagnosis and management // Am J Geriatr Cardiol. – 2003. – № 12 (3). – P. 183-189.
- Habib G. ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer / G. Habib, B. Hoen, P. Tornos et al. // Eur Heart J. – 2009. – №30 (19). – P. 2369-2413.
- López J. Age-Dependent Profile of Left-Sided Infective Endocarditis: A 3-Center Experience / J. López, A. Revilla, I. Vilacosta et al. // Circulation. – 2010. – №121. – P 892-897.
- Peled N. Impact of age on clinical features and outcome of infective endocarditis / N. Peled, S. Pitlik, O. Livni et al. // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2006. – №25. – P. 473-475.
- SeltonSuty C. Clinical and bacteriological characteristics of infective endocarditis in the elderly / C. SeltonSuty, B. Hoen, A. Grentzinger et al. // Heart. – 1997. – № 77 (3). – P. 260-264.
- Werner G.S. Infective endocarditis in the elderly in the era of transesophageal echocardiography: Clinical features and prognosis compared with younger patients / G.S. Werner, R. Schultz, J.B. Fuchs et al. // Am J Med. – 1996. – №100 (1). – P. 90-97.

УДК 616.127:616.72-002

И.З. ГАЙДУКОВА, А.П. РЕБРОВ, Д.А. ПОДДУБНЫЙ
Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского

Ремоделирование миокарда у пациентов с псориатическим артритом, взаимосвязь с факторами сердечно-сосудистого риска и активностью артрита

Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность пациентов с псориатическим артритом превышают популяционный уровень. Одним из независимых предикторов кардиоваскулярной смертности является ремоделирование миокарда левого желудочка. Цель настоящего исследования — изучить частоту встречаемости различных видов ремоделирования миокарда у пациентов с ПсА, оценить наличие взаимосвязи показателей гипертрофии левого желудочка с классическими факторами сердечно-сосудистого риска и показателями активности артрита. При трансторакальной доплерэхокардиографии у 76,2% обследованных пациентов (n=120) выявлены различные виды гипертрофии и ремоделирования левого желудочка, причем наиболее часто встречался эксцентрический тип гипертрофии левого желудочка. Установлено наличие взаимосвязи показателей ремоделирования левого желудочка с возрастом больных, длительностью заболевания, систолическим, диастолическим и средним артериальным давлением, показателями активности артрита (число припухших суставов, индексом DAS4, СОЭ, уровнем фибриногена).

Ключевые слова: псориатический артрит, сердечно-сосудистое ремоделирование, кардиоваскулярный риск, гипертрофия левого желудочка.

I.Z. GAYDUKOVA, A.P. REBROV, D.A. PODDUBNYI
Saratov State Medical University named
after V.I. Razumovskyy

Cardiac remodeling in patients with psoriatic arthritis, the relationship with cardiovascular risk factors and arthritis activity

Patients with psoriatic arthritis characterized by increased cardiovascular morbidity and mortality. Cardiac remodeling is one of the independent predictors of cardiovascular mortality. The aim of this study was to investigate the frequency of different types of myocardial remodeling occurrence in patients with psoriatic arthritis, assess their relationship with convectional cardiovascular risk factors and activity of arthritis. As a result of transthoracic Doppler echocardiography different types of hypertrophy and remodeling of the left ventricle were found in 76,2% of patients with psoriatic arthritis (n=120), the most common type of remodeling was eccentric left ventricular hypertrophy. Established an association left ventricular remodeling with age of patients, duration of disease, systolic, diastolic and mean blood pressure, arthritis activity (number of swelling joints, the index DAS4, ESR, fibrinogen).

Key words: psoriatic arthritis, cardiac remodeling, cardiovascular risk, left ventricular hypertrophy.

Контактное лицо:

Ребров Андрей Петрович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского
410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112, тел. (8452) 49-14-37, e-mail: andreyrebrov@yandex.ru

Введение. Псориатический артрит (ПсА) — хроническое прогрессирующее системное заболевание, ассоциированное с псориазом, при котором патологический процесс преимущественно локализуется в тканях опорно-двигательного ап-

парата и приводит к развитию эрозивного артрита, костной резорбции, множественных энтезитов и спондилоартрита [3]. Распространенность ПсА в общей популяции оценивается в 0,3-1% [1, 3]. ПсА долгое время считался заболевани-

ем, отличающимся более благоприятным течением и прогнозом по сравнению с другими артритами. В конце XX века появились данные, свидетельствующие о том, что ПсА не только приводит к выраженному нарушению функции суставов, но и

обуславливает раннюю и высокую летальность больных [10, 11, 23-25]. По некоторым данным, смертность больных ПСА превышает популяционную на 59% у женщин и на 65% у мужчин [23]. Основной причиной смерти больных ПСА являются сердечно-сосудистые заболевания [23, 26, 27]. При этом работ, посвященных изучению факторов риска сердечно-сосудистой патологии при ПСА, немного, а имеющиеся данные иногда противоречивы.

Известно, сердечно-сосудистое ремоделирование является фактором, ассоциирующимся с сердечно-сосудистым прогнозом. Под сердечно-сосудистым ремоделированием подразумевается адаптивная перестройка стенок сердца и сосудов в связи с повышенной гемодинамической нагрузкой, в основе которого лежит гипертрофия кардиомиоцитов с увеличением объема внеклеточного матрикса [13, 14, 17, 22]. Ремоделирование миокарда постепенно приводит к его гипертрофии и развитию сердечной недостаточности [13, 14, 17, 19, 21, 22].

Гипертрофия миокарда левого желудочка является мощным независимым предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая смерть от сердечно-сосудистых причин как у лиц, не имеющих манифестной сердечно-сосудистой патологии, так и у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца [28-32]. Пациенты с псориатическим артритом являются лицами с повышенным сердечно-сосудистым риском [1, 7, 26, 27]. Поэтому изучение особенностей ремоделирования миокарда лево-

го желудочка в данной популяции представляется важным.

Цель исследования — изучить частоту встречаемости различных видов ремоделирования миокарда у пациентов с ПСА, оценить наличие взаимосвязи показателей гипертрофии левого желудочка с классическими факторами сердечно-сосудистого риска и показателями активности артрита.

Материалы и методы

В исследование включили 120 больных ПСА, находившихся на лечении в ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова в 2008-2010 гг. Пациентов подбирали согласно критериям включения в исследование: установленный диагноз ПСА, соответствующий критериям CASPAR 2006 г. [2, 3], подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критериями невключения в исследование считали: возраст менее 18 и более 65 лет; наличие недифференцированного артрита, реактивного артрита, артрита, ассоциированного с воспалительными заболеваниями кишечника, и других воспалительных заболеваний суставов; наличие артериальной гипертензии III стадии; наличие клинически значимых пороков сердца (врожденного или ревматического генеза); сахарный диабет; тяжелое поражение печени или почек с развитием хронической печеночной или почечной недостаточности II-III ст.; иные хронические заболевания в фазе обострения (язвенная болезнь, холецистит, пиелонефрит и т.п.), а также онкологические и лимфопролиферативные процессы, беременность. Окончательно в исследование вошли 85 пациентов с ПСА.

В группу сравнения были включены 40 лиц без поражения суставов, хронических воспалительных заболеваний, клинических проявлений сердечно-сосудистой патологии (за исключением артериальной гипертензии I-II ст.), сопоставимых по половому и возрастному составу с пациентами. Группу контроля составили 24 практически здоровых человека, не имеющих артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 1).

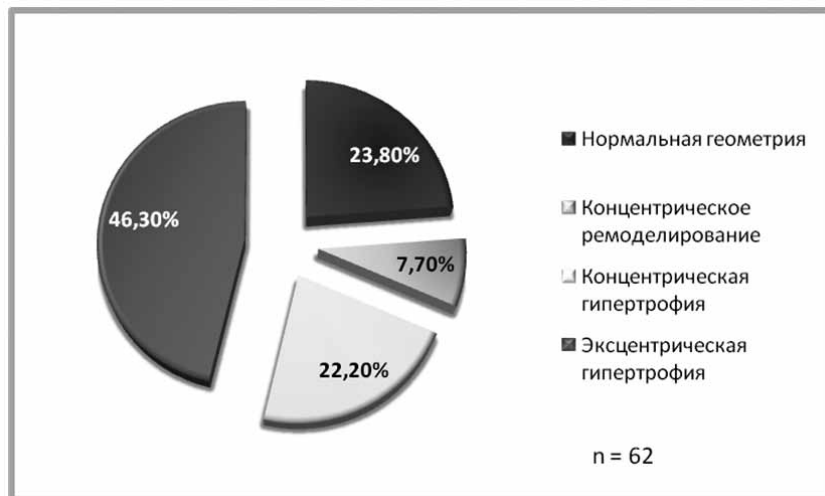
Выполняли объективное обследование пациента с измерением роста, массы тела, расчетом индекса массы тела (ИМТ = Масса тела/Рост [кг/м²]); подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС); измерение артериального давления (АД) с расчетом среднего АД (Ср. АД = ДАД + (САД - ДАД)/3 [мм рт. ст.]); общий анализ крови; общий анализ мочи (ОАМ); биохимическое исследование крови с определением общего холестерина (ОХ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) с расчетом уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) по формуле W.T. Friedewald (1972) [4]; расчет индекса атерогенности (ИА=(ОХ-ЛПВП)/ЛПВП) [4]; определение уровня фибриногена по методу Р.А. Рутберг (1961); определение уровня С-реактивного белка (высокочувствительным фотометрическим турбидиметрическим методом с применением реагентов «DiaSis» на автоматическом анализаторе крови «Hitachi»); определение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом преципитации полиэтиленгликоля по Digeon; электрокардиография (ЭКГ); рентгенологическое исследование крестцово-подвздошных

Таблица 1.
Клиническая характеристика больных псориатическим артритом и лиц группы сравнения

Признак	ПСА, n = 85	Группа сравнения, n = 40
Возраст, лет	43,64±12,1	46,7±12,45
Мужчины, %	48,2	50
Рост, см	169,7±9,7	169,38±7,7
Вес, кг	77,3±19,79	72,95±9,3
ИМТ, кг/м ²	26,98±7,1	25,37±3,7
Возраст начала заболевания, лет	29,52 [2,5; 25]	-
Возраст установки диагноза, г.	33,4 [22; 45]	-

Примечание: достоверность коэффициента различий для всех показателей p>0,05

Рисунок 1.
Типы ремоделирования миокарда левого желудочка у больных псо-
риатическим артритом



сочленений, позвоночника и иных суставов при наличии клинических признаков их поражения.

Определяли активность артрита путем подсчета числа болезненных суставов из 78 (ACR) и 68 (индекс Ричи, 0-3 балла), числа припухших суставов из 76 (ACR) и 66 (индекс Ричи, 0-3 балла), вычисления индекса DAS4, модифицированного для ПСА [3, 4].

Для уточнения состояния сердца мы выполняли эхокардиографию (ЭхоКГ) на комплексе Acuson 128 XP/10. Использовали М-модальный режим, двухмерный (В) режим, режимы импульсной и постоянно-волновой доплерографии в стандартных эхокардиографических позициях [6].

При исследовании левого желудочка (ЛЖ) определяли конечный диастолический размер (КДРЛЖ), конечный систолический размер (КСРЛЖ), толщину задней стенки (ТЗСЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП). Конечный диастолический объем полости левого желудочка (КДОЛЖ) рассчитывали по формуле L.E. Teichholz с соавт. (1976) [6]: $KDOЛЖ = (7,0 / (2,4 + KДРЛЖ)) \cdot KДРЛЖ^3$ [мл]. Аналогично рассчитывали конечный систолический объем полости левого желудочка (КСОЛЖ), при этом в формуле КДОЛЖ вместо КДРЛЖ использовался КСРЛЖ. Ударный объем (УО) левого желудочка рассчитывали как разность между КДОЛЖ и КСОЛЖ, а фракция выброса (ФВ) левого желудочка – как отношение УО к КДОЛЖ, выраженное в процентах. Для оценки наличия гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) рассчитывали массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по скорректированной формуле R.V. Devereux с соавт. (1986) [6]:

$MMLЖ = 0,8 \cdot (1,04 \cdot ((KДРЛЖ + TЗСЛЖ + TМЖП)^3 - KДРЛЖ^3)) + 0,6$ [г] и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) с индексацией к площади поверхности тела (S): $ИММЛЖ = MMLЖ / S$ [г/м²]. Площадь поверхности тела (S) рассчитывали по формуле D. Du Bois с соавт. (1916) [139]: $S = 0,007184 \cdot Вес^{0,425} \cdot Рост^{0,725}$ [м²]. В соответствии с рекомендациями American Society of Echocardiography и European Association of Echocardiography (2005/06) критериями ГЛЖ считали ИММЛЖ более 115 г/м² у мужчин и 95 г/м² у женщин [26]. Для оценки геометрии ЛЖ рассчитывалась относительная толщина его стенки (ОТС) по формуле: $ОТС = 2 \cdot TЗСЛЖ / KДР$. В соответствии со значениями ИММЛЖ и ОТС выделяли следующие паттерны гипертрофии и геометрического ремоделирования ЛЖ [26, 29]: нормальная геометрия (ИММЛЖ ≤ 115/95 г/м², ОТС ≤ 0,42); концентрическое ремоделирование (ИММЛЖ ≤ 115/95 г/м², ОТС > 0,42); концентрическая гипертрофия (ИММЛЖ > 115/95 г/м², ОТС > 0,42); эксцентрическая гипертрофия (ИММЛЖ > 115/95 г/м², ОТС ≤ 0,42).

При исследовании правого желудочка (ПЖ) определяли конечный диастолический размер его полости (КДРПЖ) и толщину его передней стенки (ПСПЖ). Определяли конечные диастолические размеры правого и левого предсердий, диаметр аорты на уровне клапана и восходящего отдела, диаметр легочной артерии на уровне клапана, оценивалось состояние клапанного аппарата и перикарда.

Статистическая обработка осуществлялась с использованием программ Microsoft Office Excel 2007

(Microsoft Corp., США) и Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Характер распределения данных оценивали графическим методом с использованием критерия Шапиро–Уилка. Описание признаков, имеющих нормальное распределение, представлено в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение; для признаков с распределением, отличным от нормального, результаты представлены в виде $Me [Q_1; Q_3]$, где Me — медиана, Q_1 и Q_3 — первый и третий квартили. Для обработки данных с нормальным типом распределения использовали параметрические методы: t-тест для независимых группировок, парный t-тест. При характере распределения данных, отличным от нормального, применяли непараметрические методы: критерий Манна – Уитни, критерий Вальда – Вольфовица, критерий χ^2 , критерий Вилкоксона, критерий знаков. При сравнении более чем двух независимых группировок использовали методы дисперсионного анализа: параметрический дисперсионный анализ для нормально распределенных данных и ранговый анализ вариаций по Краскелу–Уоллису для данных с распределением, отличным от нормального. Для оценки взаимосвязи между отдельными показателями использовался корреляционный анализ с расчетом параметрического коэффициента Пирсона или непараметрического коэффициента корреляции Спирмена [5].

Результаты и обсуждение. Наличие нормальной геометрии ЛЖ выявили у 15 пациентов, концентрическое ремоделирование — у 5, концентрическую гипертрофию — у 14, эксцентрическую гипертрофию — у 28 пациентов с ПСА (n=62) (рис. 1). У больных ПСА по сравнению с лицами без псориаза и артрита установили наличие увеличения размеров полостей сердца (как левых, так и правых отделов), гипертрофии миокарда желудочков (в 69% случаев), увеличение массы миокарда ЛЖ (табл. 2). Расширение полостей сердца при отсутствии грубых изменений створок клапанов (установлено только уплотнение створок) привело к относительной недостаточности клапанов сердца с регургитацией различной степени выраженности (табл. 3). У 25% пациентов обнаружено расширение корня аорты, у 23,61% — расширение восходящего отдела аорты (n=85). Изменения аорты при ПСА могут быть следствием перенесенного аортита и/или наличия артериальной гипертензии [1, 3, 7, 8,

Таблица 2.
Показатели эхокардиографии у больных псориатическим артритом и лиц группы сравнения

Показатель ЭХОКГ	ПсА, n=72	Лица сравнения, n=39
КДРЛЖ, см	5,21 [4,96; 5,44]*	4,88 [4,64; 5,06]
КСРЛЖ, см	3,35 [3,22; 3,47]**	3,06 [2,95; 3,3]
КДОЛЖ, мл	130 [117; 141]*	111,2 [99,8; 121,6]
КСОЛЖ, мл	45,9 [41,4; 50,3]**	37,9 [33,6; 44,1]
УО, %	83,8 [75,8; 90,45]	73,0 [63,3; 83,2]
ФИ, %	65,4 [62,25; 66,25]	66,0 [63,0; 68,0]
ТЗСЛЖ, см	1,02 [0,95; 1,13]*	0,96 [0,88; 1,0]
МЖП, см	1,01 [0,95; 1,13]**	0,91 [0,81; 1,0]
ПП, см	3,89 [3,68; 4,02]***	3,5 [3,26; 3,66]
ЛП, см	3,86 [3,7; 4,04]***	3,5 [3,33; 3,7]
ПСПЖ, см	0,49 [0,44; 0,53]***	0,4 [0,4; 0,46]
ДРПЖ, см	2,82 [1,89; 2,83]	2,2 [1,9; 2,3]
ММЛЖ, г	228,1 [182 ;269,3]***	158,8 [132,32; 181,57]
ИММЛЖ, г/м ²	122,49 [103,77;142,94]***	85,92 [75,85; 99,35]

Примечание: достоверность различий между группами * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$

Таблица 3.
Частота выявления клапанной регургитации у больных псориатическим артритом

Степень регургитации	Митральный клапан	Трикуспидальный клапан	Аортальный клапан	Клапан легочной артерии
Отсутствие регургитации, % больных	9,72	2,78	72,22	44,44
Регургитация I ст., % больных	43,06	52,78	22,22	37,5
Регургитация II ст., % больных	45,83	41,67	4,16	19,44
Регургитация III ст., % больных	1,39	2,78	0	0

15]. Изменения аорты увеличивают сердечно-сосудистый риск у больных ПсА, так как поражение аорты рассматривается как самостоятельный фактор сердечно-сосудистого риска [13, 17].

В целом, различные виды гипертрофии и ремоделирования левого желудочка установлены у 76,2% обследованных пациентов, наиболее часто встречался эксцентрический тип гипертрофии левого желудочка. Эксцентрическая гипертрофия миокарда, как правило, формиру-

ется при сочетанном воздействии на миокард как гемодинамических (артериальная гипертензия), так и негемодинамических (воспалительные процессы, эндотелиальная дисфункция) факторов. По данным литературы, наиболее неблагоприятен в прогностическом отношении концентрический тип гипертрофии левого желудочка (повышенный индекс массы миокарда левого желудочка в сочетании с увеличенной относительной толщиной задней стенки левого желудочка) [9]; при

эксцентрическом типе гипертрофии (повышенный индекс массы миокарда при нормальной относительной толщине задней стенки) риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий несколько ниже, хотя и превышает аналогичный риск у пациентов без гипертрофии [28]. До сих пор не вполне ясно влияние на прогноз концентрического ремоделирования миокарда левого желудочка — состояния, при котором гипертрофия миокарда левого желудочка как таковая

Таблица 4.
Показатели эхокардиографии у больных псориазическим артритом без артериальной гипертензии

Показатель ЭХОКГ	ПсА, n=32	Группа сравнения, n=13
КДРЛЖ, см	5,03 [4,7; 5,21]*	4,8 [4,75; 5,0]
КСРЛЖ, см	3,21 [3,1; 3,4]*	3,1 [2,95; 3,19]
КДОЛЖ, мл	120 [102; 130]**	108 [104,9; 115,0]
КСОЛЖ, мл	42,02 [40,52; 47,6]*	37,9 [33,6; 40,6]
УО,	78,56 [66,6; 85,8]	71,9 [64,3; 86,6]
ФИ, %	65,5 [62,65; 66,85]	66,0 [65,0; 67,0]
ТЗСЛЖ, см	0,98 [0,9; 1,03]*	1,0 [0,9; 1,0]
МЖП, см	0,98 [0,9; 1,03]**	0,9 [0,88; 0,98]
ПП, см	3,7 [3,5; 3,89]***	3,5 [3,34; 3,63]
ЛП, см	3,7 [3,5; 3,82]***	3,6 [3,4; 3,7]
ПСПЖ, см	0,46 [0,42; 0,49]	0,35 [0,34; 0,64]
ММЛЖ, г	201,26 [159,21; 226,5]***	151,8 [123,8; 152,2]
ИММЛЖ, г/м ²	106,05 [100,6; 123,52]***	85,92 [68,2; 99,35]

Примечание: ПсА — псориазический артрит; достоверность различий между группами * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$

Таблица 5.
Показатели эхокардиографии у больных с сочетанием псориазического артрита и артериальной гипертензии

Показатель ЭХОКГ	ПсА+АГ, n=39	Лица сравнения, n=26
КДРЛЖ, см	5,3 [5,14; 5,53]*	4,94 [4,64; 5,06]
КСРЛЖ, см	3,4 [3,31; 3,56]*	3,06 [2,95; 3,3]
КДОЛЖ, мл	136 [128; 146]**	115,5 [99,6; 122,4]
КСОЛЖ, мл	47,9 [44,4; 51,4]*	38,2 [33,5; 44,3]
УО,	87,35 [80,55; 93,15]	74,1 [65,4; 83,0]
ФИ, %	65,11 [62; 66,15]	66,0 [62,0; 69,0]
ТЗСЛЖ, см	1,08 [1,0; 1,2]*	0,9 [0,82; 1,0]
МЖП, см	1,08 [1,0; 1,2]**	0,93 [0,82; 1,0]
ПП, см	3,94 [3,85; 4,16]**	3,5 [3,26; 3,66]
ЛП, см	3,95 [3,86; 4,15]***	3,5 [3,33; 3,7]
ПСПЖ, см	0,52 [0,49; 0,55]***	0,4 [0,4; 0,46]
ММЛЖ, г	261,94 [212,0; 288,8]***	174,7 [133,35; 199,32]
ИММЛЖ, г/м ²	131,3 [118,14; 150,39]***	84,64 [73,85; 117,29]

Примечание: ПсА+АГ — показатели лиц с сочетанием псориазического артрита и артериальной гипертензии, лица сравнения — лица с артериальной гипертензией без псориаза и артрита; достоверность различий между группами * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$

отсутствует (нормальный индекс массы миокарда), но относительная толщина задней стенки левого желудочка увеличена [28]. В работе J.K. Ghali с соавт. (1998) показано отсутствие влияния концентрического ремоделирования на прогноз [18]. Этому противоречит работа S.D. Pierdomenico с соавт. (2011), в которой показано, что концентрическое ремоделирование левого желудочка повышает риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у пациентов с артериальной гипертензией в 1,76 раз [9]. К этим результатам близки данные M.R. Di Tullio с соавт. (2003), согласно которым концентрическое ремоделирование левого желудочка повышает риск ишемического инсульта в общей популяции в 1,7 раз, эксцентрическая гипертрофия — в 2,4, а концентрическая гипертрофия — в 3,5 раз. [21].

В результате выполненного корреляционного анализа нами показана ассоциация изменения геометрии сердца с классическими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и показателями активности ПСА. Установлены следующие взаимосвязи: ИММЛЖ был связан с возрастом больных ($r=0,49$; $p=0,00001$), длительностью заболевания ($r=0,34$; $p=0,003$), ЧПС ($r=0,24$; $p=0,04$), оценкой активности пациентом по ВАШ ($r=0,31$; $p=0,006$), индексом DAS4 ($r=0,29$; $p=0,01$), СКР ($r=0,43$; $p=0,0001$), СОЭ ($r=0,26$; $p=0,02$), уровнем фибриногена ($r=0,47$; $p=0,00001$); ММЛЖ была связана с возрастом больных ($r=0,48$; $p=0,00002$), длительностью заболевания ($r=0,36$; $p=0,002$), систолическим, диастолическим и средним АД ($r=0,33$, $0,3$ и $0,34$, соответственно; $p<0,01$ для всех), СКР ($r=0,5$; $p=0,00001$), фибриногеном ($r=0,39$; $p=0,02$). ММЛЖ связана с выраженностью повреждения эндотелия (r Спирмена для фактора Виллебранда составил $0,27$, $p=0,04$). Выявлены взаимосвязи между ТЗСЛЖ возрастом больных ($r=0,6$; $p<0,0001$), длительностью заболевания ($r=0,3$; $p=0,09$), систолическим, диастолическим и средним АД ($r=0,43$, $0,4$ и $0,43$, соответственно; $p<0,001$), СКР ($r=0,57$; $p<0,0001$), фибриногеном ($r=0,28$; $p=0,03$). Наличие взаимосвязи между активностью воспалительного процесса при ПСА и расширением полостей сердца подтверждает корреляционная связь КДРЛЖ

с СРБ ($r=0,31$; $p=0,009$), СОЭ ($r=0,3$; $p=0,03$), фибриногеном ($r=0,28$; $p=0,03$).

С учетом наличия сведений о роли артериальной гипертензии в сердечно-сосудистом ремоделировании [19, 25, 29, 30] и установленных нами взаимосвязей между уровнем АД и показателями ЭхоКГ, мы отдельно проанализировали ЭхоКГ у лиц с наличием или отсутствием АГ. Для каждой из групп была подобрана группа сравнения, сопоставимая по основным факторам сердечно-сосудистого риска с основной группой. Показатели ЭхоКГ больных ПСА без АГ и пациентов с сочетанием ПСА и АГ представлены в таблицах 4 и 5.

Представленные данные свидетельствуют о наличии гипертрофии миокарда левого желудочка и увеличения объема полостей сердца у больных с псориатическим артритом без артериальной гипертензии, что указывает на участие негемодинамических факторов (системного воспаления и др.) в ремоделировании миокарда [19, 25, 29, 30]. Следует отметить, что показатели ЭхоКГ больных с сочетанием псориатического артрита и артериальной гипертензии превышали показатели лиц с артериальной гипертензией без артрита и псориатиза и лиц с ПСА без АГ. Это подтверждает тот факт, что сочетание артериальной гипертензии и псориатического артрита ассоциируется с большим неблагоприятным влиянием на миокард, чем каждое из данных состояний в отдельности. Выявленные изменения согласуются с данными ряда исследований, согласно которым сочетанное воздействие гемодинамических и негемодинамических факторов способно вызывать большие изменения геометрии сердца, чем воздействие только гемодинамических или только негемодинамических факторов, и повышает риск сердечно-сосудистых событий [16, 19, 28-31]. В свете данных, свидетельствующих о том, что неблагоприятное прогностическое значение имеет и гипертрофия левого желудочка, и сниженная эндотелийзависимая дилатация, интерес представляет работа A. Sciasqua с соавт. (2005), в которой исследовано сочетанное влияние этих двух факторов на прогноз. В ходе наблюдения за 324 пациентами с артериальной гипертензией (в среднем в течение 45,2 месяцев), не получавших на предшествующем

этапе антигипертензивной терапии, выявлено, что риск фатальных (фатальный инфаркт миокарда, фатальный инсульт) и нефатальных (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, транзиторная ишемическая атака, нестабильная стенокардия, хирургическая реваскуляризация миокарда, манифестация периферического атеросклероза) событий повышается как у пациентов с низкой эндотелийзависимой вазодилатацией, так и у пациентов с гипертрофией левого желудочка [28-31]. Более того, одновременное существование обоих факторов приводит к дополнительному возрастанию кардиоваскулярного риска на 11,4%. По данным J.K. Ghali с соавт. (1992, 1998), гипертрофия левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией и коронарным атеросклерозом повышает четырехлетний риск смерти от всех причин в 2,14 раз по сравнению с сопоставимыми пациентами без гипертрофии левого желудочка, а у пациентов с артериальной гипертензией без коронарного атеросклероза — в 4,14 раз [18, 30]. Таким образом, у пациентов с ПСА и АГ чаще встречается ремоделирование левого желудочка, и не исключен больший риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, чем в общей популяции.

Выводы

В ходе настоящего исследования мы установили изменение геометрии сердца у больных псориатическим артритом. Показатели гипертрофии левого желудочка у пациентов с ПСА взаимосвязаны с классическими факторами сердечно-сосудистого риска (возраст, суммарный коронарный риск, уровень артериального давления) и активностью артрита (число припухших суставов, оценка по ВАШ, СОЭ, фибриноген, индекс DAS4). Ремоделирование миокарда левого желудочка у больных с сочетанием ПСА и АГ выражено в большей степени, чем у пациентов с наличием ПСА или АГ в отдельности, что может быть обусловлено сочетанным воздействием гемодинамических (артериальная гипертензия) и негемодинамических (воспаление) факторов на миокард. Установленные изменения частично могут объяснить повышение сердечно-сосудистой летальности в популяции пациентов с псориатическим артритом.

Литература

1. Бадюкин В.В. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при псориатическом артрите. / В.В. Бадюкин, А.В. Янышева, Е.Н. Александрова // Тер. Архив. – 2009 – № 6 – С. 41-47.
2. Клинические рекомендации: Ревматология / Под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 288 с.
3. Молочков В.А. Псориаз и псориатический артрит / В.А. Молочков, В.В. Бадюкин, В.И. Альбанова. – М.: Товарищество научных изданий КМК, 2007. – 300 с.
4. Перова Н.В. Суммарный риск ишемической болезни сердца и показания к лечению гиперхолестеринемии / Н.В. Перова // Кардиология. – 1996. – № 3. – С. 47-53.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
6. Струтынский А.В. Эхокардиограмма: анализ и интерпретация: Учебн. пособ. / А.В. Струтынский. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 208 с.
7. Янышева А.В. Псориатический артрит и риск развития кардиоваскулярной патологии / А.В. Янышева А.В., В.В. Бадюкин // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 6. – С. 8-13.
8. Mary Tobin A. Cardiovascular disease and risk factors in patients with psoriasis and psoriatic arthritis / A. Mary Tobin, D.J. Veale, O. Fitzgerald et al. // Rheumatology. – 2001. – Vol. 40. – P. 620-624.
9. Pierdomenico S.D. Cardiovascular risk in subjects with left ventricular concentric remodeling at baseline examination: a meta-analysis / S.D. Pierdomenico, M. Di Nicola, A.M. Pierdomenico et al. // Jour of Human Hypertension. – 2011. – 25. – P. 585-591.
10. Peters M.J. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis / M.J. Peters, I.E. van der Horst-Bruinsma, B.A. Dijkmans, M.T. Nurmohamed // Semin. Arthritis Rheum. – 2004. – Vol. 34. – P. 585-592.
11. Tam L.-S. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls – the role of inflammation / L.-S. Tam, B. Tomlinson, T.T.-W. Chu // Rheumatology – 2008 – Vol. 47 (5) – P. 718-723.
12. Burgess M.I. Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic pulmonary disease / M.I. Burgess, N. Mogulkoc, R.J. Bright-Thomas et al. // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2002. – Vol. 15. – P. 633-639.
13. Rudic R.D. Direct evidence for the importance of endothelium-derived nitric oxide in vascular remodeling / R.D. Rudic, E.G. Shesely, N. Maeda et al. // J. Clin. Invest. – 1998. – Vol. 101. – P. 731-736.
14. Devereux R.B. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings / R.B. Devereux, D.R. Alonso, E.M. Lutas et al. // Am. J. Cardiol. – 1986. – Vol. 57. – P. 450-458.
15. Sarigaogly H. Echocardiographic findings in subjects with psoriatic arthropathy / H. Sarigaogly // J Eur. Acad. Dermatol Venerol. – 2003 – 17 (4) – P. 414-417.
16. Ma L.N. Endothelial dysfunction associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with coronary heart disease / L.N. Ma, S.P. Zhao, M. Gao et al. // Int. J. Cardiol. – 2000. – Vol. 72. – P. 275-279.
17. Ghali J.K. Influence of left ventricular geometric patterns on prognosis in patients with or without coronary artery disease / J.K. Ghali, Y. Liao, R.S. Cooper // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – Vol. 31. – P. 1635-1640.
18. Gibbons G.H. The emerging concept of vascular remodeling / G.H. Gibbons, V.J. Dzau // N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 330. – P. 1431-1438.
19. Millgard J. Left ventricular hypertrophy is associated with an attenuated endothelium-dependent vasodilation in hypertensive men / J. Millgard, A. Hagg, T. Kahan et al. // Blood Press. – 2000. – Vol. 9. – P. 309-314.
20. Cooper R.S. Left ventricular hypertrophy is associated with worse survival independent of ventricular function and number of coronary arteries severely narrowed / R.S. Cooper, B.E. Simmons, A. Castaner et al. // Am. J. Cardiol. – 1990. – Vol. 65. – P. 441-445.
21. Di Tullio M.R. Left ventricular mass and geometry and the risk of ischemic stroke / M.R. Di Tullio, D.R. Zwas, R.L. Sacco et al. // Stroke. – 2003. – Vol. 34. – P. 2380-2384.
22. Burckley C. Mortality in Psoriatic arthritis – A Single –center Study from the UK / C. Burckley, C. Cavill, G. Taylor et al. // Arthritis Rheum. – 2008. – Vol. 41. – P. 1603-1605.
23. Gladman D.D. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. Prognostic indicators for death / D.D. Gladman, V.T. Farewell, K. Wong // Arthritis Rheum. – 1998. – Vol. 41. – P. 1103-1010.
24. Wong K. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center I. Cases and risk of death / K. Wong, D.D. Gladman, J. Husted et al. // Arthritis Rheum. – 1997. – Vol. 40. – P. 1868- 1872.
25. Ganau A. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau, R.B. Devereux, M.J. Roman et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1992. – Vol. 19. – P. 1550-1558.
26. Neiman A.L. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis / A.L. Neiman, D.B. Shin, X. Wang et al. // J. Am. Acad. Dermatology. – 2006. – P. 55. – 829-834.
27. Love T.J. Prevalence of metabolic syndrome in psoriasis / T.J. Love, A.A. Cureshi, E.V. Karlson et al. // Arch. Dermatology. – 2010. – 2003. – 2004.
28. Levy D. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study / D. Levy, R.J. Garrison, D.D. Savage et al. // N. Engl. J. Med. – 1990. – Vol. 322. – P. 1561-1566.
29. Pierdomenico S.D. Prognostic value of left ventricular concentric remodeling in uncomplicated mild hypertension / S.D. Pierdomenico, D. Lapenna, A. Bucci et al. // Am. J. Hypertens. – 2004. – Vol. 17. – P. 1035-1039.
30. Koren M.J. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension / M.J. Koren, R.B. Devereux, R.N. Casale et al. // Ann. Intern. Med. – 1991. – Vol. 114. – P. 345-352.
31. Perticone F. Relationship between left ventricular mass and endothelium-dependent vasodilation in never-treated hypertensive patients / F. Perticone, R. Maio, R. Ceravolo et al. // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 1991-1996.
32. Ghali J.K. The prognostic role of left ventricular hypertrophy in patients with or without coronary artery disease / J.K. Ghali, Y. Liao, B. Simmons et al. // Ann. Intern. Med. – 1992. – Vol. 117. – P. 831-836.

УДК 616.24-008.4

Ф.Ф. ТЕТЕНЕВСибирский государственный медицинский университет,
г. Томск

К истории формирования классификации недостаточности внешнего дыхания

В статье представлена история формирования классификации недостаточности внешнего дыхания, научное обоснование ее использования в клинической практике отделений различного профиля. Внедрение классификации недостаточности внешнего дыхания в клиническую практику будет способствовать формированию социального заказа на оснащение отделений функциональной диагностики современной диагностической аппаратурой, а также стимулировать научные исследования в области клинической физиологии дыхания.

Ключевые слова: дыхательная недостаточность, недостаточность внешнего дыхания, вентиляционная функция легких, газы артериальной крови.

F.F. TETENEV

Siberian State Medical University, Tomsk

To history of the external respiratory failure classification

The paper represents the history of the external respiratory failure classification and scientific rationale for its use in clinical practice of different departments. Introduction of the external respiratory failure classification into clinical practice is intended to form a social contract for the development of diagnostic equipment for medical and preventive treatment institutions and to stimulate scientific research in the sphere of clinical physiology of respiration.

Key words: respiratory failure, external respiratory failure, ventilation function of the lungs, arterial blood gases.

Контактное лицо:

Тетенев Федор Федорович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней
Сибирского государственного медицинского университета
634045, г. Томск, ул. Нахимова, д. 15, кв. 285, тел.: (3822) 41-27-38, 8-906-956-14-89,
e-mail: ftetenev@bk.ru

В течение ряда десятилетий Казань была центром приборостроения и научных дискуссий по функциональной диагностике аппарата внешнего дыхания. Казанский СКТБ Медфизприбор под руководством М.И. Абдрахманова весьма активно разрабатывал приборы для всестороннего исследования функций аппарата внешнего дыхания. Клинические испытания проводились в клинике Казанского медицинского института под руководством профессора Р.Ш. Абдрахмановой. Наибольший интерес представляли приборы для исследования вентиляционной функции легких и биомеханики дыхания, которые не уступали зарубежным аналогам. Плетизмопрессограф тела и пневмотахограф с интегратором прошли испытание в Центральном институте пульмонологии в Ленинграде и были переданы в Томский

медицинский институт, где на кафедре пропедевтики внутренних болезней ведутся фундаментальные исследования биомеханики дыхания. В 1978 году автором статьи в Казанском медицинском институте была защищена докторская диссертация, в которой были представлены клинко-экспериментальные доказательства самостоятельной механической активности легких [27]. Эта работа положила начало разработкам нового направления в клинической физиологии дыхания [24], а также нового направления в изучении механических движений внутренних органов, не имеющих скелета [26].

Проблемы функциональной диагностики обсуждались на Всесоюзных конференциях в Казани – «Газообмен-65, 70, 75» [14-16]. Активно обсуждалась и классификация недостаточности внешнего дыхания

(НВД). В последующем в процессе дискуссии получила поддержку клинко-патофизиологическая классификация НВД [5, 25, 28, 32]. Тем не менее, очевидно по причине недостаточного знания клиницистами клинической физиологии дыхания, прочное место заняла классификация НВД по степени выраженности одышки [6, 8], к тому же отечественное приборостроение было, к сожалению, свернуто. Спирографические же показатели используются для оценки степени вентиляционных расстройств при хронических obstructивных заболеваниях легких. Нарушения функционального состояния аппарата внешнего дыхания по-прежнему называют дыхательной недостаточностью (ДН). Снижение вентиляционных показателей легких практически также относят к ДН.

Современный уровень возможностей оснащения диагностических лабораторий и центров современной аппаратурой не может удовлетворить трактовка дыхательной недостаточности и ее классификация, принципы которых изложены в работах А.Г. Дембо и Б.Е. Вотчала [7, 9]. Эта классификация с небольшими поправками переходит из одного руководства в другое [17, 20, 21]. В последние годы опубликованы содержательные руководства по пульмонологии [12, 18] и клинической физиологии дыхания [3], однако, в клинической практике классификация ДН остается ведущей, что тормозит внедрение достижений отечественной и мировой науки в практику.

Во-первых, термин «дыхательная недостаточность» некорректно использовать для характеристики внешнего дыхания. Система дыхания в целом включает аппарат внешнего дыхания, систему транспорта газов (сердечно-сосудистая система и система крови) и собственно тканевое дыхание. Физиологическое назначение аппарата внешнего дыхания заключается в поддержании нормального газового состава артериальной крови. Следовательно, определяя изменения газового состава артериальной крови в результате нарушения функции аппарата внешнего дыхания, судить о нарушениях можно только в этой подсистеме, а не о нарушениях в системе дыхания вообще. Вполне логично нарушения в аппарате внешнего дыхания называть недостаточностью внешнего дыхания [3, 31].

Во-вторых, давно назрела необходимость преодолеть традицию относить нарушения функции аппарата внешнего дыхания (АВД) исключительно к пульмонологии. НВД не менее часто развивается и определяет тяжесть состояния больного при заболеваниях других систем организма (сердечно-сосудистая система, система органов пищеварения, печени и желчевыводящих путей, крови, нервная система, почки и мочевыводящие пути, кости и суставы).

В-третьих, НВД представляет собой сложный синдром, в котором имеются субъективные, объективные и параклинические симптомы. НВД включает функциональные классы, по которым можно судить о глубине функциональных расстройств, формы, виды нарушений внешнего дыхания, а также степени нарушения отдельных функциональных параметров АВД. Кроме того, НВД может включать

дополнительно такие синдромы, как гипервентиляционный синдром [1], гидропексический респираторный синдром [22], нарушение диффузионной способности легких. В пульмонологической практике выделяется еще ряд частных функциональных синдромов: обструктивный, рестриктивный и смешанный типы нарушений вентиляционной функции легких, внегрудная обструкция дыхательных путей, трахеобронхиальная дискинезия [3, 19], гиперинфляция легких. Таким образом, многообразие возможных нарушений функционального состояния АВД вызывает необходимость их систематизации, а для этого необходима классификация НВД, учитывающая как конкретные физиологические константы, так и определенные клинические проявления. Перечисленные функциональные синдромы, включая НВД, должны занять должное место в современном синтетическом клиническом диагнозе [11].

В основу классификации НВД положен важнейший интегральный показатель функционального состояния АВД. Поскольку важнейшей функцией АВД является поддержание нормального газового состава крови, классифицирование глубины функциональных нарушений можно определять только по газовому составу артериальной крови. Показатели вентиляционной функции легких, механики дыхания, диффузионной емкости легких, состояния кровотока в малом круге кровообращения, регуляции дыхания важны для определения вида НВД. При этом необходимо учитывать еще и клинические проявления заболевания. Наконец, формы НВД можно определить только по клиническим признакам. Таким образом, в классификации НВД необходимо строго учитывать и параклинические, и клинические симптомы.

Формы недостаточности внешнего дыхания

Классифицируя НВД, прежде всего, необходимо определить темпы ее развития, что может диагностироваться только путем клинического наблюдения, анализа клинического состояния больного в целом и критерий здесь один – время. При этом целесообразно использовать общепринятый термин «форма НВД»: острая, подострая и хроническая. Острая НВД развивается в течение минут, часов, дней, может быть и недели. Примером этому является приступ бронхиальной астмы, спонтанный пневмоторакс, приступ сердечной астмы, пневмония. Развитие подострой НВД

происходит более постепенно и завуалировано в течение недели, месяца и более. Примером подострой НВД является постепенное развитие гидроторакса при экссудативном плеврите, сердечной недостаточности. В большинстве случаев острая и подострая НВД обратимы. Хроническая НВД формируется месяцами и годами. Например, при хронической обструктивной эмфиземе легких, диссеминированных легочных фиброзах, хронической недостаточности левых и (или) правых отделов сердца. Эти нарушения, как правило, необратимы. В периоде ремиссии заболевания и под влиянием лечения, однако, можно наблюдать частичное восстановление показателей НВД. Приоритет клинического наблюдения за больным в диагностике формы НВД очевиден. Диагностика же НВД как функционального синдрома возможна при формулировке клинического диагноза в результате достаточно полного клинического и параклинического обследования больного. Таким образом, форма НВД как и другие характеристики синдрома могут определяться ретроспективно.

Виды недостаточности внешнего дыхания

Виды НВД определяются по основным функциональным звеньям АВД, где выявляются патологические изменения: 1 – вентиляция легких, 2 – диффузия газов через альвеолярно-капиллярную мембрану, 3 – кровоток в легких, 4 – система регуляции дыхания. Каждому звену соответствует вид НВД: 1 – вентиляционный, 2 – диффузионный, 3 – гемодинамический, 4 – регуляторный. Кроме перечисленных видов целесообразно выделить 5 вид – аэрогенный, который заключается в изменении газового состава вдыхаемого воздуха. Последний вид может возникать у вполне здорового человека при освоении полярных широт, морских глубин, горных и космических высот, вынуждающих человека жить и действовать в экстремальных условиях, преимущественно заключающихся в изменении атмосферного давления и газового состава окружающей среды.

Первые 4 вида НВД редко бывают изолированными. Чаще всего определяется их сочетание. Например, при хронической обструктивной эмфиземе легких преобладает вентиляционный вид, но имеются нарушения диффузионной способности легких, нарушения кровотока в малом круге кровообращения и регуляции дыхания. Вид НВД, таким образом, определяется по преобла-

данию одного из четырех возможных. При кардиогенном застое в легких преобладает гемодинамический вид, а при пневмонии преобладает диффузионный вид. Формулировка вида НВД устанавливается по клиническим проявлениям, что в значительной мере определяется знаниями патофизиологии соответствующих нозологий, и по результатам специальных функциональных проб. При аэрогенной НВД тоже происходят различные нарушения в структурах АВД, которые еще надлежит изучать. Дифференцирование различных компонентов НВД должно иметь значение для практической медицины при условии более глубокого изучения их механизма и возможностей терапевтической коррекции.

Функциональные классы (стадии) недостаточности внешнего дыхания

Широко используемый в настоящее время термин «стадии» несет в себе печать необратимости процесса, что само по себе не просто неудобно для клинической практики, но глубоко ошибочно. Не только при острой, но и при хронической НВД степень функциональных нарушений АВД может значительно изменяться при обострении заболевания и под влиянием лечения. Функциональный класс (ФК) НВД определяется по состоянию газового состава артериальной крови.

1 ФК НВД (компенсированная стадия) $\text{SaO}_2 = 93\%$ и более. При этом возможно два подкласса:

А) снижение вентиляционной функции легких может быть 1 – 3 степени обструктивного, рестриктивного и смешанного типа, возможно повышение остаточного объема легких (гиперинфляция легких) при нормальной жизненной емкости легких и без признаков обструкции (гидропексический респираторный синдром). $\text{PaO}_2 = 80$ мм рт.ст. и более; $\text{PaCO}_2 = 35,5 - 46,6$ мм рт.ст. – нормокапния.

Б) те же нарушения вентиляционной функции легких, гиперинфляция легких, либо нормальные показатели вентиляционной функции легких но если определяется гипервентиляционный синдром (PaCO_2 менее 35,5 мм рт.ст. – гипокапния). Возможно также снижение $\text{PaO}_2 = 70 - 79$ мм рт.ст., но при $\text{SaO}_2 = 93\%$.

2 ФК НВД (субкомпенсированная стадия). Гипоксемия в сочетании с нормокапнией или гипокапнией. При этом могут определяться те же нарушения вентиляционной функции легких и механики дыхания. Показатели вентиляционной функции легких, однако, могут быть в

пределах нормы, если гипоксемия обусловлена другими механизмами (нарушения диффузионной способности легких, кровотока, регуляции дыхания). 2 ФК разделяется на подклассы по степени выраженности гипоксемии:

А) умеренная ($\text{SaO}_2 = 92 - 86\%$)

Б) значительная ($\text{SaO}_2 = 85 - 75\%$)

3 ФК НВД (декомпенсированная стадия). Резко выраженная гипоксемия (SaO_2 менее 75%), гипоксемия в сочетании с гиперкапнией (PaCO_2 более 46,6 мм рт.ст.), резко выраженная гипоксемия в сочетании с гипокапнией (PaCO_2 менее 35,5 мм рт.ст.) При этом чаще всего определяется 3-я степень снижения показателей вентиляционной функции легких рестриктивного типа при вентиляционном виде НВД. При других видах НВД снижение вентиляционных показателей обусловлено общим тяжелым состоянием больного. Диагностика вида НВД производится по клиническим проявлениям и данным специальных параклинических методов обследования (функциональных, лучевых, электрофизиологических).

Важнейшая задача клинической медицины на современном этапе ее развития заключается в диагностике ранних, доклинических проявлений заболеваний. В связи с этим актуальным представляется комментарий 1 ФК НВД. Повседневная клиническая практика подтверждает правила, изложенные еще в середине XX века Дж. Комро [13]. Функциональные пробы показывают лишь, как изменена функция системы. При этом возможны два состояния: нормальные показатели функции системы и значительные морфологические изменения в ней, и, напротив, значительные функциональные нарушения без выраженных морфологических нарушений. Еще одно правило: функциональные пробы не заменяют клиническое обследование больного, а дополняют его. Например, синдром генерализованной бронхиальной обструкции, как правило, распознается с помощью аускультативного исследования легких (жесткое везикулярное дыхание, появляется и/или усиливается в клиностатическом положении тела, сухие высокие хрипы при форсированном выдохе, тоже в клиностатическом положении). При такой аускультативной картине основные показатели вентиляционной функции легких могут быть в пределах нормы. Но при этом, как правило, повышено бронхиальное сопротивление. Увеличение остаточного объема при нормальной ЖЕЛ, нор-

мальном бронхиальном сопротивлении наблюдается почти у половины беременных женщин, у 30% лиц, вдыхающих дым лесных пожаров, у курильщиков. Этот феномен был отнесен к ларвированной (маскированной) НВД как следствие гидропексии легких [22].

При 1 ФК НВД возможно изменение газового состава артериальной крови при нормальном насыщении гемоглобина. Гипокапния, характеризующая гипервентиляционный синдром, может наблюдаться при многих заболеваниях, при нейрорегуляторной дистонии, у лиц, относящихся к категории «трудных больных» (без какой-либо четко очерченной патологии). У больных хроническим бронхитом можно отметить снижение напряжения кислорода в артериальной крови при нормальном насыщении гемоглобина. Этот феномен рассматривается как ранний симптом, предвестник гипоксемии, т.е. перехода больного во 2 ФК НВД. Он связан с особенностями s-образной формы кривой диссоциации оксигемоглобина, отражающей связь между напряжением кислорода в крови и насыщением гемоглобина кислородом. Снижение напряжения кислорода в крови значительно опережает снижение насыщения гемоглобина кислородом, что рассматривается как ранний признак угрозы развития гипоксемии при острых и хронических заболеваниях легких.

Гипоксемия является исключительно важным симптомом субкомпенсации патологического процесса. Это 2 ФК НВД, который пневмонию и другие острые заболевания легких позволяет однозначно отнести к категории заболеваний с тяжелым течением [29]. Практически такое же диагностическое значение гипоксемии при хронических заболеваниях легких. Контроль степени гипоксемии, сочетание ее с гипокапнией исключительно важен для определения тактики лечения.

Декомпенсированный 3 ФК НВД определяется сочетанием тяжелой гипоксемии с гиперкапнией. Задержка углекислого газа свидетельствует о тяжести НВД, так как диффузия углекислого газа происходит в 20 раз легче по сравнению с диффузией кислорода. Такое состояние еще называют глобальной альвеолярной гиповентиляцией. Оно возникает при тяжелой степени ХОБЛ, астматическом статусе, при регуляторных нарушениях внешнего дыхания и поражении дыхательной мускулатуры (синдром Пиквика, миопатии, системные васкулиты).

З ФК НВД может протекать и с гипокапнией (рассмотренный ранее пример НВД при пневмонии). Однако известно, что терапевтические подходы при гиперкапнии и гипокапнии существенно отличаются.

Диагностика вентиляционных нарушений требует серьезного критического отношения к трактовке снижения вентиляционных проб (показатели ОФВ-1, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, показатели петли поток-объем). Снижение этих показателей помогает диагностировать лишь тип вентиляционных нарушений (обструктивный, рестриктивный и смешанный) и вовсе не говорит о нарушении проходимости бронхов. Обструктивный тип нарушения вентиляции легких связывается с нарушением бронхиальной проходимости в тех случаях, когда представления о нарушении проходимости бронхов вытекают из устоявшихся теорий (бронхиальная астма и ХОБЛ). При пневмонии же обструктивный тип нарушения вентиляционной функции легких обусловлен внелегочными причинами [2, 29]. При рестриктивных нарушениях вентиляции легких может иметь место и обструктивный компонент, однако убедительно это можно подтвердить, определяя бронхиальное сопротивление. Если при пневмонии определяется повышение бронхиального сопротивления, то с высокой степенью достоверности можно считать, что пневмония протекает на фоне обструктивной патологии легких [2, 29].

Диагностическое значение гиперинфляции легких (ГЛ)

ГЛ – это перерастяжение легких, эмфизема легких, увеличение остаточного объема легких (ООЛ), изменение структуры общей емкости легких (ОЕЛ). В начале развития

эмфиземы легких выявляется смещение дыхательного объема легких в сторону резервного вдоха. ЖЕЛ, ООЛ и ОЕЛ остаются нормальными, зато увеличивается ФОЕ, что и является ранним симптомом развития эмфиземы легких. ГЛ общепринято связывать с обструкцией мелких бронхов и развиваемся при этом феномене улавливания воздуха. Назовем этот механизм первым. Данный механизм хорошо демонстрируется в начальной стадии развития обтурационного ателектаза. Вполне вероятно, что этот механизм эмфиземы легких возможен при бронхообструктивном синдроме. Но при этом увеличение объема легких обязательно должно приводить к увеличению их эластического напряжения (максимального отрицательного статического транспульмонального давления, которое измеряется на высоте резервного вдоха и называется эластической тягой легких (ЭТЛ)). Однако увеличение ЭТЛ при бронхиальной астме в приступном периоде встречается редко. Чаще всего ЭТЛ при этом снижается. У больных бронхиальной астмой ЭТЛ в среднем достоверно снижена [4, 13, 18, 23]. Обратимое снижение ЭТЛ при провокации бронхоспазма было отнесено к области удивительного, а не к области знания [33]. Речь идет, на наш взгляд, об основном, втором механизме гиперинфляции легких – обратимом (функциональном) снижении ЭТЛ [30]. В поздней стадии развития заболевания снижение ЭТЛ становится необратимым. Природа этого патологического состояния легких, вероятно, связана с жировой дегенерацией гладкой мускулатуры легких [10]. Третий механизм – анатомическая утрата легкими эластического напряжения

в результате возрастной инволюции эластической структуры легких. Аналогичный механизм снижения эластического сопротивления легких имеет место при первичной эмфиземе. Природа этого патологического феномена еще недостаточно изучена. Не исключено, что это одно из проявлений дисплазии соединительной ткани. Четвертый механизм ГЛ заключается в развитии гидропексии легких [22]. Исследование описанных механизмов ГЛ представляет собой актуальную проблему диагностики доклинических проявлений нарушения внешнего дыхания. Без специальных инструментальных исследований ФВД решение этой проблемы невозможно.

Заключение

Состояние клинической медицины на современном этапе и перспективы ее развития указывают на настоятельную необходимость развития функциональной диагностики, которая при должном глубоком осмыслении позволит подойти к доклинической диагностике важнейших заболеваний человека. Систематизация диагностического процесса требует использования единой классификации НВД, а его организация требует создания хорошо оборудованных лабораторий широкого межклинического назначения. Классификация НВД может успешно использоваться и при условии минимального оснащения лечебных учреждений диагностической аппаратурой. Внедрение классификации НВД будет способствовать формированию социального заказа на оснащение отделений функциональной диагностики современной диагностической аппаратурой.

Литература

1. Абрисимов В.Н., Гармаш В.Я. Гипервентиляционный синдром // Тер. архив. – 1988. – № 10. – С. 136-140.
2. Агеева Т.С. Клинико-функциональная характеристика и оптимизация диагностики внебольничных пневмоний: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 2009. – 43 с.
3. Адо А.Д., Тетенев Ф.Ф. Патологическая физиология внешнего дыхания / А.Д. Адо, Ф.Ф. Тетенев // Патологическая физиология [под ред. А.Д. Адо, В.В. Новицкого]. – Томск: Изд-во Томского ун-та, 1994. – С. 331-352.
4. Бодрова Т.Н. Недостаточность внешнего дыхания. Новое представление о структуре неэластического сопротивления легких при различных заболеваниях: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 1993. – 32 с.
5. Бодрова Т.Н., Тетенев Ф.Ф. Патофизиологическая классификация недостаточности внешнего дыхания // Проблемы туберкулеза. – 1990. – № 4. – С. 23-26.
6. Вотчал Б.Е. Значение нарушений механизма дыхания (легочной динамики) в клинике и патогенезе эмфиземы легких. Сообщение 2 // Клиническая медицина. – 1949. – № 5. – С. 14-22.
7. Вотчал Б.Е. Эмфизема легких / Б.Е. Вотчал // Руководство по внутренним болезням. – М., 1964. – Т. 3. – С. 247-282.
8. Дембо А.Д. Недостаточность функции внешнего дыхания / А.Д. Дембо // Руководство по внутренним болезням. – М.: Медицина, 1964. – Т. 3. – С. 14-85.
9. Дембо А.Д. Недостаточность функции внешнего дыхания. – Л., 1957.
10. Есипова И.К., Таков Р.Г. Значение изменений гладких мышц в патогенезе эмфиземы легких / И.К. Есипова, Р.Г. Таков // Пороки развития, реактивные изменения и хронические заболевания легких. – М., 1969. – С. 23-27.
11. Исследование функции аппарата внешнего дыхания. Основы клинической физиологии дыхания. 2-е изд., доп и испр. [под ред. Ф.Ф. Тетенева]. – Томск: Печатная мануфактура, 2008. – 164 с.
12. Клинические рекомендации. Пульмонология [под ред. А.Г. Чучалина]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 240 с.
13. Комро Дж., Форстер Р.Э., Дюбуа А.В. и др. Легкие. Кли-

ническая физиология и функциональные пробы (пер. с англ.). – М., 1961. – 196 с.

14. Новые приборы газового анализа в современной медицине и физиологии. Материалы Всесоюзной научной конференции «Газообмен 65». – Казань, 1967. – 360 с.

15. Новые приборы газового анализа в современной медицине и физиологии. Материалы Всесоюзной конференции «Газообмен 70». – Казань, 1972. – 379 с.

16. Новые приборы газового анализа в современной медицине и физиологии. Материалы Всесоюзной конференции «Газообмен 75». – Казань, 1978. – 218 с.

17. Огороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Диагностика болезней органов дыхания. – М.: Медицинская литература, 2000. – Т. 3. – 464 с.

18. Пульмонология: национальное руководство [под ред. А.Г. Чучалина]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 960 с.

19. Руководство по клинической физиологии дыхания [под ред. Л.Л. Шика, Н.Н. Канаева]. – Л.: Медицина, 1980. – 376 с.

20. Руководство по пульмонологии [под ред. Н.В. Путова, Г.Б. Федосеева]. – Л.: Медицина, 1978. – 504 с.

21. Руководство по пульмонологии. 2-е изд. перераб. и доп. [под ред. Н.В. Путова, Г.Б. Федосеева]. – Л.: Медицина, 1984. – 456 с.

22. Суховский В.С. Гидропексический респираторный синдром при воздействии некоторых эндогенных и экзогенных факторов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Барнаул, 2011. – 44 с.

23. Тетенев К.Ф. Биомеханика дыхания при бронхиальной астме: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 1998. – 32 с.

24. Тетенев Ф.Ф. Биомеханика дыхания. – Томск: изд-во Томского ун-та, 1981. – 143 с.

25. Тетенев Ф.Ф. Классификация недостаточности внешнего дыхания / Ф.Ф. Тетенев // Актуальные вопросы патологии дыхания. – Куйбышев, 1989. – С. 17-18.

26. Тетенев Ф.Ф. Обоснование к новому пониманию физиологии механических движений внутренних органов // Бюллетень Сибирской медицины. – 2012. – №4. – С. 86-92.

27. Тетенев Ф.Ф. Особенности механики дыхания при различных формах патологии бронхолегочной системы. Обоснование гипотезы о механической активности легких: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Казань, 1977.

28. Тетенев Ф.Ф. Проблемы классификации хронической дыхательной недостаточности // Проблемы туберкулеза. – 1984. – № 6. – С. 23-25.

29. Тетенев Ф.Ф., Агеева Т.С., Кривоногов Н.Г. и др. Общее неэластическое сопротивление легких и проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны при внебольничных пневмониях // Тер. архив. – 2009. – № 3. – С. 43-47.

30. Тетенев Ф.Ф., Тетенев К.Ф. Преодоление методологических проблем в учении о биомеханике дыхания // Бюллетень Сибирской медицины. – 2010. – № 3. – С. 15-26.

31. Уэст Дж. Патофизиология органов дыхания (пер. с англ.). – М.: БИНОМ, 2008. – 232 с.

32. Шершевский Б.М. Дыхательная недостаточность (понятие, критерии и классификация) / Б.М. Шершевский // Новые приборы газового анализа в современной медицине и физиологии. – Казань, 1967. – С. 51-59.

33. Peress L., Sybrecht G., Macklem P. Mechanism of increase total lung capacity during acute asthma // Am. G. Med. – 1976. – Vol. 61, № 8. – P. 165-169.

УДК 616.24-008.47-07

Н.А. КАРОЛИ, А.В. ЦЫБУЛИНА, А.П. РЕБРОВ

Саратовский государственный медицинский университет им В.И. Разумовского

Качественная и количественная оценки одышки при различных заболеваниях

В статье представлены результаты обследования 180 пациентов с различными заболеваниями (ХОБЛ, бронхиальная астма, идиопатическая интерстициальная пневмония, хроническая сердечная недостаточность, ожирение), основной жалобой при которых была одышка различной степени выраженности. Результаты показали, что больные с различными заболеваниями имеют количественные и качественные отличия одышки, что может служить дополнительным дифференциально-диагностическим признаком между этими заболеваниями.

Ключевые слова: одышка, «язык одышки», количественная характеристика, качественная характеристика.

N.A. KAROLI, A.V. TSYBULINA, A.P. REBROV

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

Quantitative and qualitative estimates of short wind at various diseases

Results of inspection of 180 patients are presented in article with various diseases (COPD, bronchial asthma, idiopathic interstitial pneumonia, chronic heart insufficiency, obesity) short wind of various degree of expressiveness was which main complaint. The results showed that patients with different diseases have qualitative and quantitative differences between shortbreathing, which can serve as an additional differential diagnostic sign between these diseases.

Key words: dyspnea, «the indication of shortbreathing», quantitative characteristic, qualitative characteristic.

Контактное лицо:

Ребров Андрей Петрович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112, тел. (8452) 49-14-37, e-mail: andreyrebrov@yandex.ru

Одной из самых частых жалоб пациентов на приеме у врача является жалоба на одышку. Согласно определению Американского торакального общества, одышка представляет собой субъективное ощущение дыхательного дискомфорта, которое формируется в результате сложного взаимодействия патофизиологических механизмов с психологическими и социальными факторами, что и обуславливает разнообразие дыхательных ощущений при разных заболеваниях и у разных больных [6]. По данным эпидемиологического исследования, которое было проведено Американским торакальным обществом, в США более 17 млн. больных ежегодно обращаются к врачам по поводу одышки [5]. Но, как правило, расспросы доктора заканчиваются на характере одышки (экспираторная, инспираторная, смешанная) и объеме физической нагрузки, при которой она возникает. В рутинной клинической практике врачи не придают большого значения тем ощущениям, которые возникают у больных с появлением одышки, несмотря на то, что первые эпизоды астмы, сердечной недостаточности проявляются именно ощущением диспноэ. Многие специалисты даже не предполагают, что по качественному описанию одышки можно не

только определить возможный механизм диспноэ, но и высказаться в пользу того или иного заболевания.

Количественные и качественные характеристики одышки во многом определяются психологическим и социальным статусами больного: порогом его чувствительности к собственным дыхательным ощущениям, уровнем образования, условиями жизни и т.д. [6]. Несмотря на субъективный характер этого симптома, существует определенная взаимосвязь между вербальными характеристиками одышки и патофизиологическими механизмами, приводящими к ее возникновению. Эта взаимосвязь впервые выявлена Simon P.M. et al. [7], которым удалось сформировать так называемый "язык одышки" – перечень описаний дыхательных ощущений, позволяющих качественно оценить данный симптом и предположить ведущий патофизиологический механизм, вызвавший это ощущение у пациента.

Имеется ограниченное количество работ, посвященных изучению характеристик одышки у пациентов с различными заболеваниями [1-5].

Цель работы – выявление особенностей субъективных ощущений у больных с различными заболеваниями внутренних органов

для повышения эффективности диагностики дисфункционального дыхания.

Материалы и методы. Данное исследование было одноцентровым поперечным. В нем приняли участие 180 человек, находившихся на лечении в Областной клинической больнице г. Саратова. Было обследовано 50 больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), 43 пациента с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), 50 больных с бронхиальной астмой (БА), 26 пациентов с идиопатической интерстициальной пневмонией (ИИП) и 11 человек с ожирением (при отсутствии других сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний). Среди обследованных больных мужчины составили 54,5%. Пациенты всех групп были старше 50 лет (табл.1).

Проводились количественная оценка одышки по шкалам MRC и Borg, качественная оценка одышки при помощи адаптированного вопросника «язык одышки» [7] и 8 кластеров одышки по Simon et al., 1990 [7].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ STATISTICA 6.0. Для сравнения двух независимых групп использовались параметрический (Стьюдента) и непараметрический (Манна - Уитни)

Таблица 1.
Клиническая характеристика больных (M±SD)

	ХОБЛ	БА	ИИП	ХСН	Ожирение
Возраст, лет	62,5±6,85	55,5±9,88	60,6±8,32	58,5±7,96	52,2±13,07
Мужчины/Женщины,%	98/2	32/68	27/73	54/46	54,5/45,5
ИМТ, кг/м ²	27,3±6,27	29,3±5,09	30,4±5,21	32,1±5,94	32,4±4,56
Длительность заболевания, лет	6,6±4,98	6,4±7,91	1,5±1,98	6,2±7,98	20,5±12,35
Стаж курения	39,3±14,39	12,7±17,5	8,7±14,85	14,5±17,07	7,5±12,6
Артериальная гипертензия, %	65	64	54	82	82
Инфаркт миокарда, %	12	2	8	36	0

Таблица 2.
Распределение больных по шкале MRC

Тяжесть	ХОБЛ,%	БА,%	ИИП,%	ХСН,%	Ожирение,%
Легкая	20,8	30	23,5	26	82
Средняя	30,4	48	23	26	18
Тяжелая	39,5	22	42	30	0
Очень тяжелая	9,3	0	11,5	18	0

Таблица 3.
«Язык одышки» при различных заболеваниях

«Язык одышки»	ХОБЛ,%	БА,%	ИИП,%	ХСН,%	Ожирение, %
1. Мое дыхание поверхностное	39,5	22,0	30,8	22,0	18,2
2. Я чувствую необходимость вдохнуть глубже	62,8	58,0	53,8	74,0	45,5
3. Моя грудная клетка сдавлена	39,5 [^]	42,0 [^]	34,6	34,0	0
4. Мое дыхание требует дополнительного усилия	39,5 [^]	44,0 [^]	38,5 [^]	30,0	0
5. Я чувствую, что мне не хватает воздуха	74,4 ^{^^}	72,0 ^{^^}	69,2 [^]	72,0 ^{^^}	18,2
6. Я чувствую, что мое дыхание останавливается	25,6	26,0	34,6	34,0	9,1
7. Мне трудно выдохнуть	18,6 ^{***»»}	46,0	42,3	10,0 ^{***»»»}	0
8. Моя грудная клетка заложена	34,9	44,0	23,1	14,0 ^{**#}	0
9. Мое дыхание требует дополнительной работы	34,9	34,0	34,6	10,0 ^{##**»}	0
10. Я ощущаю удушье	41,9 [*]	70,0	34,6 ^{**}	36,0 ^{**}	0 [*]
11. Мне трудно вдохнуть	37,2	30,0	46,2	32,0	9,1
12. Я чувствую, что нуждаюсь в большем дыхании	69,8 ^{^^}	54,0	65,4 [^]	46,0 [#]	0
13. Мое дыхание тяжелое	62,8 ^{^^}	58,0 [^]	46,2	42,0	0
14. Я чувствую, что мое дыхание частое	48,8	38,0	26,9	46,0	63,6
15. Я чувствую свое трудное дыхание	69,8 ^{^^^}	68,0 ^{^^^}	57,7 [^]	54,0 [^]	9,1

Примечания. Достоверность между группами больных:
с группой больных астмой: * — $p < 0.05$, ** — $p < 0.01$, *** — $p < 0.001$;
с группой пациентов с ИИП: » — $p < 0.05$, »» — $p < 0.01$, »»» — $p < 0.001$;
с группой пациентов с ХОБЛ: # — $p < 0.05$, ## — $p < 0.01$, ### — $p < 0.001$;
с группой лиц с ожирением: ^ — $p < 0.05$, ^^ — $p < 0.01$, ^^ — $p < 0.001$

методы. При сравнении групп по частоте встречаемости признаков использовался метод χ^2 . Анализ связи двух признаков проводился по методу Спирмена. При $p < 0,05$ результаты считались статистически значимыми.

Результаты и обсуждение

Для адекватного определения тяжести и степени выраженности одышки проводилась количественная оценка одышки по шкалам MRC и Borg. Шкала одышки MRC (Medical Research Council) (русскоязычная

версия) [1]. Как видно из результатов, представленных в таблице 2, у больных с ХОБЛ, ИИП и с хронической сердечной недостаточностью чаще отмечены тяжелая и средняя степени тяжести одышки; у пациентов с бронхиальной астмой —

Таблица 4.
Кластеры одышки при различных заболеваниях

Кластеры одышки	ХОБЛ,%	БА,%	ИИП,%	ХСН,%	Ожирение, %
1. Частота	48,8	38,0	26,9	46,0	63,6
2. Выдох	18,6***»»	46,0	42,3	10,0***»»»	0
3. Неглубокое дыхание	37,2	30,0	46,2	32,0	9,1
4. Работа (усилие)	39,5^	44,0^	38,5^	30,0	0
5. Удушье	41,9	70,0	34,6	36,0	0
6. Нехватка воздуха	74,4^^	72,0^^	69,2^	72,0^^	18,2
7. Сжатие	39,5^	42,0^	34,6	34,0	0
8. Тяжесть	62,8^^	58,0^	46,2	42,0	0

*Примечания. Достоверность между группами больных: с группой больных астмой: *** — $p < 0.001$; с группой пациентов с ИИП: »» — $p < 0.01$, »»» — $p < 0.001$; с группой лиц с ожирением: ^ — $p < 0.05$, ^^ — $p < 0.01$*

одышка средней степени тяжести, у пациентов с ожирением — преимущественно легкая одышка при интенсивной физической нагрузке. Среднее значение одышки по шкале MRC у больных ХОБЛ составило $3,33 \pm 0,16$ баллов, у больных ИИП — $3,39 \pm 0,21$ баллов, у больных ХСН — $3,30 \pm 0,17$ балла, у пациентов с астмой — $2,86 \pm 0,12$ балла ($p < 0,05$ с больными ХОБЛ, ИИП, ХСН), у лиц с ожирением — $1,55 \pm 0,25$ балла ($p < 0,001$ с больными ХОБЛ, ИИП, ХСН, БА).

Установлены взаимосвязи между выраженностью одышки по шкале MRC и возрастом ($r = 0,29$, $p < 0,05$), частотой дыхания ($r = 0,31$, $p < 0,05$), ЖЕЛ ($r = -0,29$, $p < 0,05$), ОФВ₁ ($r = -0,22$, $p < 0,05$), ФЖЕЛ ($r = -0,28$, $p < 0,05$), результатом шестиминутного теста с физической нагрузкой ($r = -0,44$, $p < 0,01$), степенью десатурации в процессе пробы ($r = -0,22$, $p < 0,05$), степенью легочной гипертензии ($r = 0,45$, $p < 0,05$), толщиной передней стенки правого желудочка ($r = 0,42$, $p < 0,05$).

Количественная оценка одышки у больных также проводилась по шкале Borg (русскоязычная версия), которая имеет 10-бальную градацию со словесным описанием тяжести одышки [1]. Пациенты с ХОБЛ, бронхиальной астмой и ИИП оценивали свою одышку от 5 до 8 баллов, то есть «одышка выражена сильно». Пациенты с сердечной недостаточностью — от 3 до 7 баллов, то есть «одышка средней степени тяжести» и «одышка выражена сильно». А пациенты с ожирением

оценивали выраженность одышки на 1 и 2 балла, то есть «одышка едва беспокоит» и «беспокоит незначительно». Среднее значение одышки по шкале Borg у больных с ХОБЛ составило $5,98 \pm 0,30$ баллов, у больных с ИИП — $5,35 \pm 0,42$ баллов, у больных с ХСН — $5,54 \pm 0,28$ балла, у пациентов с астмой — $5,06 \pm 0,23$ балла ($p < 0,05$ с больными ХОБЛ, ИИП, ХСН), у лиц с ожирением — $2,18 \pm 0,33$ балла ($p < 0,001$ с больными ХОБЛ, ИИП, ХСН, БА).

Установлены взаимосвязи между выраженностью одышки по шкале Borg и возрастом ($r = 0,27$, $p < 0,05$), частотой дыхания ($r = 0,34$, $p < 0,05$), ЖЕЛ ($r = -0,31$, $p < 0,05$), ОФВ₁ ($r = -0,34$, $p < 0,05$), ФЖЕЛ ($r = -0,31$, $p < 0,05$), результатом шестиминутного теста с физической нагрузкой ($r = -0,42$, $p < 0,01$), исходной SaO₂ ($r = -0,21$, $p < 0,05$), степенью легочной гипертензии ($r = 0,63$, $p < 0,05$), систолическим давлением в легочной артерии по данным ЭХО-КГ ($r = 0,48$, $p < 0,05$), толщиной передней стенки правого желудочка ($r = 0,55$, $p < 0,05$).

Качественная оценка одышки у больных проводилась при помощи адаптированного вопросника «язык одышки» [7], в котором представлено 15 описаний ощущения одышки. Пациенту предлагали список из 15 фраз (стандартные характеристики), описывающих одышку, и просили выбрать те из них, которые лучше всего соответствовали его ощущениям при некомфортном дыхании.

В среднем больные с ХОБЛ выбрали $7,14 \pm 0,55$ характеристик одыш-

ки, пациенты с астмой — $7,06 \pm 0,43$, больные с ХСН — $5,56 \pm 0,49$ ($p < 0,05$ с больными ХОБЛ и $p < 0,05$ с больными астмой), с ИИП — $6,39 \pm 0,80$, лица с ожирением — $1,73 \pm 0,57$ ($p < 0,001$ со всеми другими группами больных).

Исходя из данных представленных в таблице 3, можно отметить, что пациенты с ХОБЛ наиболее часто описывали свою одышку как: «Мое дыхание тяжелое», «Я чувствую необходимость вдохнуть глубже», «Я чувствую, что нуждаюсь в большем дыхании», «Я чувствую свое трудное дыхание». Больные с III и IV стадией ХОБЛ по сравнению с пациентами с менее тяжелым течением заболевания достоверно чаще выбирали характеристики «Я чувствую, что нуждаюсь в большем дыхании» (85,2 и 43,8% соответственно, $p < 0,05$), «Мое дыхание тяжелое» (81,5 и 31,2% соответственно, $p < 0,01$) и «Я чувствую свое трудное дыхание» (85,2 и 43,8% соответственно, $p < 0,05$).

У пациентов с бронхиальной астмой преобладали ответы «Я чувствую, что мне не хватает воздуха», «Я ощущаю удушье», «Я чувствую свое трудное дыхание». Больные с тяжелым течением заболевания по сравнению с пациентами с менее тяжелым течением астмы достоверно чаще выбирали характеристику «Моя грудная клетка сдавлена» (68,8 и 29,4% соответственно, $p < 0,05$).

Пациенты с идиопатической интерстициальной пневмонией описывали свою одышку как «Я чув-

ствую, что мне не хватает воздуха», «Я чувствую, что нуждаюсь в большем дыхании», «Я чувствую свое трудное дыхание». У пациентов с хронической сердечной недостаточностью преобладали ответы «Я чувствую необходимость вдохнуть глубже», «Я чувствую, что мне не хватает воздуха». А лица с ожирением описали свою одышку, как «Я чувствую, что мое дыхание частое», «Я чувствую необходимость вдохнуть глубже». В то же время при ожирении достоверно реже встречались ответы «Мое дыхание требует дополнительных усилий», «Я чувствую, что мне не хватает воздуха», «Я чувствую свое трудное дыхание», «Я чувствую, что нуждаюсь в большем дыхании».

У пациентов с ХОБЛ и ХСН достоверно чаще, чем у больных с астмой и ИИП отмечался ответ «Мне трудно выдохнуть». Больные с бронхиальной астмой достоверно чаще, чем пациенты других групп выбирали ответ «Я ощущаю удушье». Ответы «Моя грудная клетка заложена», «Мое дыхание требует дополнительных усилий» и «Я чувствую, что нуждаюсь в большем дыхании» чаще выбирали пациенты с респираторными заболеваниями, чем больные с ХСН.

Бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, застой в малом круге кровообращения сопровождаются увеличением сопротивления в дыхательных путях. Дыхательный дискомфорт связывают с появлением чувства напряжения при дыхании, которое возрастает при выполнении любого типа работы. При возникновении этого типа одышки включаются

центральные механизмы головного мозга, ответственные за формирование сигналов на моторные центры дыхательных мышц. В то же время у больных астмой имеется особенная характеристика одышки, в виде ощущения удушья, мало характерная для других исследуемых заболеваний. Необходимо также отметить, что наиболее привычным для практических врачей является деление одышки на экспираторную (характерную для больных с заболеваниями респираторной системы) и инспираторную (характерную для пациентов с сердечно-сосудистой патологией). Наши данные продемонстрировали, что такое «клиширование» одышки является не вполне правомочным, так как только 10% пациентов с ХОБЛ отметили, что им «трудно выдохнуть». А характеристика вариантов, описывающих инспираторную одышку (например, «я чувствую, что мне не хватает воздуха», «я чувствую необходимость вдохнуть глубже» и т.д.) были характерны как для пациентов с ХОБЛ и астмой, так и для больных хронической сердечной недостаточностью.

Чувство нехватки воздуха и неспособность глубоко вдохнуть свидетельствуют об очень тяжелом течении болезни. Таким образом, «язык одышки» при бронхиальной астме и ХОБЛ отражает патофизиологические изменения дыхательной системы и для опытного клинициста может дать ценную информацию о степени тяжести заболевания.

Одышку больные описывают как совокупность неприятных ощущений. Систематизация этих ощущений в отдельные группы - кластеры одышки, позволит определить возможные

механизмы диспноэ и провести дифференциальную диагностику между конкурентными заболеваниями.

В исследовании были использованы 8 стандартных кластеров одышки [7]. Исходя из данных, представленных в таблице 4, для больных с ХОБЛ наиболее характерны кластеры «тяжесть», «нехватка воздуха», что может быть обусловлено гиперинфляцией легких. Для больных с бронхиальной астмой более характерны «удушье», «нехватка воздуха», которые характеризуют бронхообструкцию. В результате рестрикции у больных с идиопатической интерстициальной пневмонией формируются кластеры «нехватка воздуха», «неглубокое дыхание», «тяжесть». У больных с хронической сердечной недостаточностью наиболее распространенным кластером одышки является «нехватка воздуха», а у больных с ожирением – «частота» и «нехватка воздуха».

Выводы

Больные с разными заболеваниями имеют как количественные, так и качественные отличия одышки, что может служить дополнительным дифференциально-диагностическим признаком между этими заболеваниями.

Для каждого конкретного заболевания характерны определенные кластеры одышки, что также может иметь значение для диагностики заболеваний у больных с конкурентными заболеваниями и определения возможного механизма одышки.

Литература

1. Авдеев С.Н. Одышка: механизмы развития, оценка и лечение. Пособие для врачей / С.Н. Авдеев, А.Г. Чучалин – М., 2002 – С. 1-25.
2. Мерзоева З.М. Одышка и толерантность к физическим нагрузкам у больных с идиопатическим легочным фиброзом: автореф. дис...канд. мед. наук. – М., 2009.
3. Перцева Т.А. Одышка: жажда воздуха. Объективный подход к субъективному ощущению / Т.А. Перцева, Е.Ю. Гашинова // Журн. Здоровье Украины. – 2006. – №8.
4. Трушенко Н.В. Вербальные характеристики одышки у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и

- бронхиальной астмой / Н.В. Трушенко, С.Ю. Чикина, Е.П. Лукашенко, А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2011. – №3. – С. 70-80.
5. Чучалин А.Г. Одышка: патофизиологические и клинические аспекты / А.Г. Чучалин // ПМЖ. – 2006. – №5. – С. 52-55.
6. American Thoracic Society. Dyspnea: mechanisms, assessment, and management: A Consensus Statement // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 159. – P. 321-340.
7. Simon P.M. Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath / P.M. Simon, R.M. Schwartzstein, J.W. Weiss et al. // Am. Rev. Respir. Dis. – 1990. – Vol. 142. – P. 1009-1014.

УДК [616.248+616.24-008.4]-07

Т.С. АГЕЕВА, А.В. ДУБОДЕЛОВА, Н.Г. КРИВОНОВ
Сибирский государственный медицинский университет,
г. Томск
Научно-исследовательский институт кардиологии СО
РАМН, г. Томск

Дополнительные возможности оптимизации дифференциальной диагностики бронхиальной астмы и ХОБЛ

В статье представлены результаты исследования регионарных значений альвеолярно-капиллярной проницаемости (АКП) при проведении вентилиционной пульмоноосциллографии у 50 пациентов с верифицированными диагнозами бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Обследованы 25 пациентов с БА средней степени тяжести, персистирующего течения, с продолжительностью болезни – 1,5-2 года от момента появления первых признаков, и 25 пациентов с ХОБЛ I-II стадии, а также 30 здоровых добровольцев, составивших контрольную группу. При БА, независимо от состояния бронхиального сопротивления, регистрировалось генерализованное повышение АКП, при ХОБЛ – двустороннее замедление АКП по сравнению с аналогичными показателями у лиц контрольных групп. Полученные данные могут использоваться в качестве дополнительных диагностических критериев дифференциальной диагностики БА и ХОБЛ.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ХОБЛ, вентилиционная пульмоноосциллография, альвеолярно-капиллярная проницаемость.

T.S. AGEVA, A.V. DUBODELOVA, N.G. KRIVONOGOV
Siberian State Medical University, Tomsk
Scientific research Institute of cardiology of the SB of RAMS,
Tomsk

Additional opportunities to optimize differential diagnostics of asthma and COPD

During the course of ventilation lung scintigraphy, regional values of the alveolar-capillary permeability (ACP) were studied in 50 patients with the verified diagnosis of asthma (moderate severity, persistent, disease length – 1,5-2 years since the emergence of the first signs) and stage I-II chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as well as 30 healthy volunteers who composed control groups. Regardless of the bronchial resistance, asthma was characterized with a generalized increase in ACP, and COPD – with a bilateral decrease in ACP as compared to similar indicators in the representatives of control groups. The findings obtained can be used as additional diagnostic criteria for differential diagnostics of asthma and COPD.

Key words: asthma, COPD, ventilation lung scintigraphy, alveolar-capillary permeability.

Контактное лицо:

Агеева Татьяна Сергеевна

доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней
634061, г. Томск, пр. Комсомольский, д. 55/2, кв. 7
тел. 8-903-913-45-16, e-mail: ts.ageeva@mail.ru

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – наиболее распространенные заболевания респираторной системы, со стабильно увеличивающимся количеством больных в мире [7, 10]. Эпидемиологические исследования, прове-

денные среди разных возрастных групп населения, свидетельствуют о том, что БА и ХОБЛ часто своевременно не диагностируется, особенно на ранних стадиях развития заболеваний [10, 11]. В стандартах Европейского респираторного общества, в частности, подчерки-

вается, что ХОБЛ диагностируется своевременно лишь в 25% случаев [1]. Особенность клинической картины ХОБЛ заключается в том, что болезнь длительное время протекает без выраженных клинических проявлений, при этом медленно и неуклонно прогрессируя [2]. Не-

смотря на вполне определенные различия между БА и ХОБЛ по механизмам развития, в клинических проявлениях, особенно на ранних стадиях, эти заболевания имеют некоторые общие черты, создающие известные дифференциально-диагностические трудности в реальной клинической практике [7]. Результаты выполненных ранее исследований [3, 6, 8, 9] дают основание полагать, что дополнительно к традиционным лучевым и функциональным методам исследования заболеваний респираторной системы, широко представленным в традиционном диагностическом процессе, перспективным может явиться использование методов радионуклидной индикации, позволяющих на молекулярном уровне оценить патологические изменения вентиляции, перфузии легких и проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны. В обоснование выска-

занного можно привести известное положение о том, что нарушения функционального состояния бронхолегочной системы часто предшествуют развитию патологических изменений их структуры. Применительно к респираторной системе существует возможность оценки функционального состояния легких по регионам, в частности, изучение регионарного состояния проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны.

Цель — изучить изменения альвеолярно-капиллярной проницаемости по регионам легких при проведении вентиляционной пульмоноскintiграфии для оптимизации дифференциальной диагностики бронхиальной астмы и ХОБЛ.

Материалы и методы

Проведено проспективное когортное исследование. После под-

писания информированного согласия в исследование были включены 50 пациентов: 25 из них с БА (средний возраст – 36,8 (30,6-43,1) года), 25 – с ХОБЛ (средний возраст – 38,4 (31,5-45,3) года). Диагнозы БА и ХОБЛ соответствовали современным стандартам диагностики заболеваний, включая определение бронхиального сопротивления (Raw), исследование которого проводили на бодиплетизмографе «Masterlab pro» фирмы «Erich Jaeger» (Германия). Контрольные группы составили 40 здоровых добровольцев (1 контрольная группа – 20 некурящих лиц, 2 контрольная группа – 20 курящих лиц). Выбор контрольных групп был обусловлен тем, что на скintiграфический показатель – альвеолярно-капиллярную проницаемость (АКП) – оказывает влияние курение, а пациенты с ХОБЛ, включая обследованных нами, злоупотребляли курением. Всем пациентам

Таблица 1.
Регионарные значения АКП на 30-й минуте исследования у пациентов с БА с нормальным и повышенным бронхиальным сопротивлением (Me, (Q₁-Q₃), p)

Зоны легких	Пациенты БА		Контрольная группа 1 (n=20)	p	
	нормальное Raw (n=8)	повышенное Raw (n=17)		p м/гр	p парн.
	1	2	3		
Правое легкое					
Верхняя зона	20,07 (19,71-20,43)	21,63 (19,19-24,07)	18,40 (14,0-22,80)	0,064	p ₁₋₃ <0,049 p ₂₋₃ <0,045 p ₁₋₂ =0,884
Средняя зона	25,29 (22,69-27,89)	27,69 (25,20-30,18)	19,90 (15,85-23,95)	0,017	p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,003 p ₁₋₂ =0,001
Нижняя зона	27,76 (26,03-29,49)	29,80 (27,62-31,98)	17,55 (14,80-20,30)	0,029	p ₁₋₃ <0,0001 p ₂₋₃ <0,0001 p ₁₋₂ =0,071
Левое легкое					
Верхняя зона	21,30 (19,99-22,61)	23,78 (21,66 -25,90)	18,40 (14,0-22,80)	0,051	p ₁₋₃ <0,045 p ₂₋₃ <0,038 p ₁₋₂ =0,791
Средняя зона	26,70 (25,39-28,01)	29,97 (29,56-30,38)	19,90 (15,85-23,95)	0,0017	p ₁₋₃ <0,0001 p ₂₋₃ <0,0001 p ₁₋₂ =0,042
Нижняя зона	27,29 (26,16-28,42)	28,35 (26,22-30,48)	17,55 (14,80-20,30)	0,078	p ₁₋₃ <0,0001 p ₂₋₃ <0,0001 p ₁₋₂ =0,998

Примечание: p – достигнутый уровень значимости различий регионарных значений АКП у пациентов с БА

Таблица 2.
Регионарные значения АКП на 30-й минуте исследования у пациентов с ХОБЛ (Me, (Q₁-Q₂), p)

Зоны легких	Пациенты ХОБЛ (n=25)	Контрольная группа 2 (n=20)	p
Правое легкое			
Верхняя зона	25,0 (23,70-26,30)	32,54 (29,12-35,96)	0,001
Средняя зона	20,43 (18,21-22,45)	32,52 (29,57-35,47)	0,007
Нижняя зона	22,46 (20,33-24,69)	36,44 (33,22-39,66)	0,002
Левое легкое			
Верхняя зона	22,34 (19,62-25,06)	32,54 (29,12-35,96)	0,004
Средняя зона	18,64 (16,41-20,87)	32,52 (29,57-35,47)	≤0,0001
Нижняя зона	20,43 (18,21-22,45)	36,44 (33,22-39,66)	≤0,0001

Примечание: p – достигнутый уровень значимости различий регионарных значений АКП у пациентов ХОБЛ

Таблица 3.
Регионарные значения АКП на 30-й минуте исследования у пациентов с БА и ХОБЛ (Me, (Q₁-Q₂), p)

Зоны легких	Пациенты БА (n=25)	Пациенты ХОБЛ (n=25)	p
Правое легкое			
Верхняя зона	22,15 (19,70-24,60)	25,0 (23,7-26,3)	0,065
Средняя зона	25,68 (22,57-28,79)	20,43 (18,21-22,45)	0,049
Нижняя зона	28,41 (26,40-30,61)	22,46 (20,33-24,69)	0,024
Левое легкое			
Верхняя зона	22,06 (19,96-24,16)	22,34 (19,62-25,06)	0,143
Средняя зона	27,87 (25,26-30,38)	18,64 (16,41-20,87)	0,003
Нижняя зона	28,35 (26,22-30,48)	20,43 (18,21-22,45)	0,001

Примечание: p – достигнутый уровень значимости различий регионарных значений АКП у пациентов с БА по сравнению с пациентами ХОБЛ

была проведена вентиляционная пульмоноскантинграфия, которую выполняли непосредственно после ингаляции радиофармпрепарата (РФП), приготовленного на осно-

ве диэтилентриаминпентаацетата, меченного ^{99m}Tc-Технецием – ^{99m}Tc-Пентатех («Диамед», Россия). Регистрацию скантинграфических изображений проводили в статическом

режиме в задне-прямой проекции (POST) на первой минуте после ингаляции РФП, затем – в передне-прямой (ANT) и боковых проекциях (LL 90°, RL 90°), после чего через 10

и 30 мин после ингаляции РФП пациенту повторно проводили статическую сцинтиграфию легких лишь в задне-прямой проекции. Время экспозиции на каждую проекцию составляло 2 мин. После получения сцинтиграфических изображений рассчитывали процент аккумуляции препарата каждым легким в отдельности и определяли регионарные величины АКП – в верхней, средней и нижней зонах легких по разработанной нами методике [4, 5]. Сцинтиграфические исследования выполнены на гамма-камере «Омега-500» («Technicare» США-Германия). Регистрацию изображений проводили в матрицу 128×128 специализированного компьютера. Обработку полученных сцинтиграмм осуществляли при помощи пакета прикладных программ «SCINTI» (НПО «ГЕЛМОС», Россия).

Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи пакета программ STATISTICA 6. for Windows. Проверку на нормальность распределения признака определяли с помощью W-теста Шапиро-Уилка. Анализ включал расчет медианы (Me) и квартилей (Q_1 , Q_2) для ненормально и несимметрично распределенных параметров. Поскольку закон распределения большинства исследуемых числовых показателей отличался от нормального, достоверность различия признаков в независимых совокупностях данных определялась при помощи U-критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании задавался величиной 0,05.

Все проводимые исследования были одобрены этическими комитетами ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава

России и ФГБУ РАМН «НИИ кардиологии» СО РАМН.

Результаты и обсуждение

Среди 25 пациентов БА у 17 регистрировалось повышение Raw, у 8 отмечались нормальные значения. Вне зависимости от величины Raw у пациентов БА определялись однонаправленные изменения регионарных значений АКП. На 10-й мин исследования отмечалось повышение АКП в нижних зонах обоих легких и снижение АКП в верхних и средних зонах легких. На 30-й мин исследования регионарные значения АКП были повышены во всех зонах легких. Регионарные значения АКП в средних зонах легких у пациентов БА с повышенным Raw были выше по сравнению с аналогичными значениями АКП у пациентов БА с нормальным Raw (табл. 1).

Повышение регионарных значений АКП при БА свидетельствует о вовлечении в патологический процесс уже на ранних стадиях развития заболевания не только воздухоносных путей, но и структур альвеолярно-капиллярной мембраны, что, по видимому, обусловлено воспалительной реакцией, включающей в патологический процесс не только дыхательные пути, но и структуры альвеолярно-капиллярной мембраны.

У пациентов с ХОБЛ было обнаружено снижение регионарных значений АКП как на 10-й минуте, так и на 30-й минуте исследования (табл. 2). Замедление АКП для РФП при ХОБЛ свидетельствует о нарушении функционального состояния альвеолярно-капиллярной мембраны, которое, возможно, является проявлением эндотелиальной дисфункции, по-

скольку нарушения в сосудах легких наблюдаются еще до появления нарушений функции внешнего дыхания и/или обусловлено редукцией легочной паренхимы (альвеолы и сосудистое русло) с запустеванием капиллярного русла при развивающейся эмфиземе легкого, которая возникает уже на ранних стадиях ХОБЛ [7, 12].

Сравнительный анализ регионарных значений АКП у пациентов с БА и ХОБЛ показал, что при БА они были повышены на 30-й мин исследования в средней и нижней зонах обоих легких (табл. 3).

Таким образом, результаты выполненного исследования позволяют расширить диагностические возможности дифференциации бронхиальной астмы и ХОБЛ посредством использования радионуклидной индикации состояния альвеолярно-капиллярной мембраны.

Выводы

При бронхиальной астме и ХОБЛ на ранних стадиях заболеваний происходит нарушение функционального состояния структур альвеолярно-капиллярной мембраны, в виде изменения ее проницаемости для радиофармпрепарата.

Разнонаправленные изменения регионарных значений альвеолярно-капиллярной проницаемости при проведении вентиляционной пульмоноскопической сцинтиграфии – повышение при БА и замедление при ХОБЛ – могут использоваться в качестве дополнительных диагностических критериев дифференциальной диагностики указанных заболеваний.

Литература

1. Авдеев С.Н. Обострение хронической обструктивной болезни легких: современные подходы к диагностике и лечению (обзор) / С.Н. Авдеев // *Терапевтический архив*. – 2004. – № 11. – С. 43-50.
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких: пересмотр 2006 года: пер. с англ. / Всемирная организация здравоохранения (Женева), Национальный институт сердца, легких и крови. – М.: Атмосфера, 2007. – 96 с.
3. Капишников А.В. Клиническое значение оценки проницаемости легочного эпителия методом аэрозольной ингаляционной сцинтиграфии / А.В. Капишников, И.П. Королюк // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. – 1999. – № 2. – С. 67-73.
4. Лишманов Ю.Б. Радионуклидная оценка альвеолярно-капиллярной проницаемости для раннего распознавания нозологической принадлежности инфильтрата в легком / Ю.Б. Лишманов, Н.Г. Кривоногов, Т.С. Агеева, А.В. Дубоделова и др. // *Пульмонология*. – 2011. – № 4. – С. 60-64.
5. Национальное руководство по радионуклидной диагностике в 2 т. [под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова]. – Томск: STT, 2010. – Т. 2. – 418 с.
6. Радионуклидная диагностика для практических врачей [под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова]. – Томск: STT, 2004. – С. 138-157.
7. Респираторная медицина в 2 т. [под ред. А.Г. Чучалина]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – Т. 1.
8. Рубин М.П. Радионуклидная перфузионная сцинтиграфия легких: методика исследования и интерпретации результатов / М.П. Рубин, О.Д. Кулешова, Р.Е. Чечурин // *Радиология*. – Практика. – 2002. – № 4. – С. 16-21.
9. Рубин М.П. Радионуклидные методы диагностики функциональных нарушений легких в амбулаторных условиях / М.П. Рубин // *Терапевтический архив*. – 2008. – № 1. – С. 10-16.
10. Global initiative for chronic obstructive lung diseases NLBJ / WHO. – 2009. – P. 11-27.
11. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2010 / Global Initiative for Asthma (GINA). – Bethesda, 2010. – 109 p.
12. Philippe A. Grenier Phenotyping of COPD using ct // *Торакальная радиология: Силлабус Международной конференции и Школы для врачей* [под ред. проф. И.Е. Тюрина] – СПб: Человек и его здоровье, 2012. – С. 46-52.

УДК 632.937.16

В.Г. ШАКИРОВА, И.М. ХАЕРТЫНОВА

Казанская государственная медицинская академия

Функциональное состояние иммунной системы у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом при различных формах тяжести

Проведено изучение иммунологических особенностей геморрагической лихорадки с почечным синдромом при различных формах тяжести.

Изучение функционального состояния иммунной системы у больных ГЛПС показало, что при легкой течения болезни большей частью активируется В-клеточное звено иммунитета, а у больных средней и тяжелой формой в процесс вовлекается Т-клеточное звено. Наиболее показательными в плане прогноза тяжести, по нашему мнению, могут служить снижение уровня NK-клеток и повышение Т-активированных лимфоцитов уже в лихорадочной стадии заболевания.

Ключевые слова: иммунитет, геморрагическая лихорадка, клеточный иммунитет, NK-клетки, В-клетки, Т-клетки, фагоцитоз, иммуноглобулины.

V.G. SHAKIROVA, I.M. KHAERTYNOVA

Kazan State Medical Academy

The functional state of the immune system in patients with hemorrhagic fevers with renal syndrome in various forms of severity

The study of immunological characteristics of hemorrhagic fever with renal syndrome in different forms of severity made. The study of the functional state of the immune system in patients with hemorrhagic fevers with renal syndrome (HFRS) showed that in mild disease mostly activated B-cell immunity, and in patients with moderate and severe involved in the process of T-cell. The most significant in terms of prognosis of severity, in our opinion, may be a decrease in the level of NK-cells and increase of activated T-lymphocytes have a hectic stage of the disease.

Key words: immunity, hemorrhagic fever, cellular immunity, NK-cells, B-cells, T-cells, phagocytosis, immunoglobulins.

Контактное лицо:

Шакирова Венера Гусмановна

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней

Казанской государственной медицинской академии

420066, г. Казань, ул. Бондаренко, д. 15а, кв. 58

тел. (843) 523-48-20, e-mail: vene-shakirova@yandex.ru

В настоящее время геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) является одной из наиболее часто регистрируемых в мире природно-очаговых инфекций. Несмотря на несомненные успехи в области лабораторных и клинических исследований ГЛПС, данная проблема остается актуальной для практического здравоохранения во многих странах мира [1, 3, 4, 10, 14]. Актуальность ГЛПС определяется расширением ареалов природных очагов, ростом заболеваемости, формированием тяжелых форм с высокой летальностью и большими экономи-

ческими затратами [12, 18, 19, 20, 24, 27, 28].

Известно, что геморрагическая лихорадка с почечным синдромом характеризуется многообразием клинических проявлений, с возможностью атипичного течения, не позволяющих своевременно поставить диагноз [1, 10, 14, 17, 18, 20]. Большинство авторов отмечают сложность диагностики ГЛПС на ранних стадиях заболевания. Хантавирус, являясь инициатором инфекционного процесса, активирует каскад клеточно-опосредованных иммунных реакций. Однако вопросы имму-

нопатогенеза изучены недостаточно. Не разработаны информативные лабораторные показатели для оценки степени тяжести и прогнозирования течения заболевания.

Вышеизложенное послужило основанием для выполнения настоящей работы.

Цель исследования — изучить иммунологические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом при различных формах тяжести.

Материалы и методы

Для выполнения поставленной цели было обследовано 226 больных

ГЛПС, госпитализированных в Республиканскую клиническую инфекционную больницу и Республиканскую клиническую больницу Министерства здравоохранения Республики Татарстан в течение 2006-2009 гг.

В зависимости от тяжести течения болезни все больные были разделены на 3 группы. Первую группу составили 24 человека, имеющих легкое течение болезни, средний возраст которых был $37,5 \pm 0,95$ лет, вторую группу – 105 человек со среднетяжелым течением, средним возрастом $34,7 \pm 0,97$ лет и третью группу – 97 человек с тяжелым течением со средним возрастом $36,19 \pm 0,68$ лет. В контрольную группу вошли 53 практически здоровых человека (добровольные доноры), в анамнезе у которых не было указаний на перенесенный ГЛПС в возрасте от 27 до 54 лет. Достоверных различий по возрасту в группах не было выявлено.

Диагноз ГЛПС устанавливали на основании общепринятых клинических, эпидемиологических, лабораторных и инструментальных данных. Для подтверждения диагноза проводили реакцию непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ) в парных сыворотках.

Исследование фенотипа лимфоцитов и двухцветное маркирование лимфоцитов проводили в цельной крови в прямой реакции иммунофлуоресценции с моноклональными антителами фирмы «Becton Dickinson» (США). В работе использован набор моноклональных антител IMK Plus «BD, USA» (CD45, CD14, CD3, CD4, CD8, CD16/56, CD19, HLA-DR). NK-клетки определяли по экспрессии CD16 и CD56 антигенов лимфоцитами. Проводилось изучение степени активации Т-лимфоцитов по уровню экспрессии маркера HLA-DR. Учет реакции иммунофлуоресценции проводили на проточном цитофлуориметре «FACSCalibur» (Becton Dickinson, США) в программе SimulSET.

Уровень иммуноглобулинов А, М, G определяли методом радиальной иммунодиффузии (РИД) по Манчини [25].

Фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) оценивали по способности клеток захватывать *St. aureus*. При этом определяли ФАН – процент нейтрофилов, фагоцитировавших стафилококк и ФЧ (фагоцитарное число) – среднее число *St.aureus.*, захваченных одной клеткой. Метаболическую активность нейтрофилов определяли в НСТ-тесте спонтанном и индуцированном вариантах по методу В.Н. Рас и др. (1968) в модификации М.Е. Виксмана и А.Н. Маянского (1979).

Результаты и обсуждения

Проведенные исследования с оценкой функционального состояния

иммунной системы у больных ГЛПС позволили выявить зависимость иммунологических показателей от тяжести инфекционного процесса (табл. 1).

Установлено, что хантавирус как и все арбовирусы, не обладает прямым цитопатическим эффектом, поэтому развитие инфекции, варианты клинического течения, тяжесть, осложнения, исходы определяются особенностями реализации отношений хантавируса и иммунокомпетентных клеток макроорганизма, то есть иммунным ответом [5-7, 29].

Доказано, что хантавирус, являясь инициатором инфекционного процесса, стимулирует активацию клеток первой линии иммунной защиты: моноцитов/макрофагов и NK-клеток, CD4⁺ лимфоцитов, CD8⁺ лимфоцитов [11, 14, 21, 22].

Характер иммунного ответа определяется на этапе презентации антигена [9, 13]. Наиболее вероятными антигенпрезентирующими клетками при хантавирусной инфекции, по мнению ряда авторов, являются дендритные клетки и В-клетки [4, 23, 26]. Хантавирус на ранних стадиях инфекции обнаруживается в лимфоцитах, макрофагах и фолликулярных дендритных клетках [29]. Возможна и IgE-зависимая презентация хантавируса на В-клетки [2, 15]. Выявленная нами высокая активность зрелых В-клеток (увеличение CD19⁺ при всех формах тяжести), допускает вероятность выбора В-лимфоцитов в качестве антигенпрезентирующих клеток и подтверждает мнение ряда авторов о ранней активации В-клеток в иммунном ответе [1, 7, 15]. Кроме того, при респираторном пути инфицирования и вирусной природе возбудителя выбор В-клеток предпочтителен, учитывая меньшую подверженность их апоптозу [7].

Проведенные нами исследования клеточного и гуморального механизмов иммунитета, в значительной мере подтвердили ведущую роль клеточного иммунного ответа в патогенезе ГЛПС (таблица). Так, при изучении субпопуляций Т-лимфоцитов отмечалось снижение уровня CD4⁺Т-лимфоцитов в лихорадочном и олигурическом периодах и повышении CD8⁺Т-лимфоцитов у больных среднетяжелой формой ГЛПС. При тяжелом течении в полиурическом периоде продолжал сохраняться низкий уровень CD4⁺ и одновременно высокий уровень CD8⁺Т-лимфоцитов. Уровень CD8⁺Т-лимфоцитов коррелировал с тяжестью течения ГЛПС и возможно зависел от уровня виремии.

Неравномерные сдвиги в показателях CD4⁺ и CD8⁺Т-лимфоцитов в сравниваемых группах способствовали снижению иммунорегуляторного ко-

эффициента. Подобные изменения свидетельствовали об активации у больных среднетяжелой и тяжелой формой ГЛПС Т-клеточного звена иммунитета. У больных легкой формой изменений в показателях субпопуляций Т-лимфоцитов не наблюдалось.

Изучение степени активации Т-лимфоцитов по экспрессии маркера HLA-DR указывало на значительное увеличение лимфоцитов, экспрессирующих рецептор HLA-DR у больных среднетяжелой и тяжелой формой уже в лихорадочном периоде, коррелируя с тяжестью инфекционного процесса.

Дальнейшая характеристика иммунной системы у больных ГЛПС была связана с учетом числа NK-клеток. Результаты анализа свидетельствовали, что у больных среднетяжелой и тяжелой формами болезни отмечалось снижение их уровня в лихорадочном и олигурическом периодах. Известно, что естественные киллеры обладают спонтанной цитотоксической активностью, обеспечивая первый уровень защиты против внутриклеточных инфекций до включения специфических иммунных механизмов. Уменьшение количества CD16⁺ приводит к утяжелению течения вирусных инфекций [9].

Уровень В-лимфоцитов (CD19⁺) значительно повышался у больных легкой формой ГЛПС (в 3 раза по сравнению с показателями здоровых) на протяжении всего периода наблюдения, что свидетельствовало об активации В-клеточного звена иммунитета.

Результаты изучения спонтанного НСТ-теста, отражающие функциональную активность нейтрофилов в каждый данный момент времени, свидетельствовали о его значительной активации во все периоды болезни, как при тяжелом, так и при среднем и легком течении. Изменение этого показателя вероятно связано с действием эндотоксинов, образующихся при повреждении клеток [4, 16].

Метаболический резерв нейтрофилов, определяемый в стимулированном НСТ-тесте сохранялся в пределах нормы и повышался при тяжелом течении, что говорило о повышенной реактогенности нейтрофилов.

Данные по потенциальным возможностям фагоцитарной активности, анализируемые по классическим методическим приемам с оценкой фагоцитарной активности нейтрофилов и расчетам фагоцитарного числа при активации фагоцитоза убитой культурой *St.aureus*, свидетельствовали о снижении фагоцитарного числа по сравнению с показателями здоровых лиц на протяжении всего заболевания

Таблица. Иммунологические показатели у больных ГЛПС в зависимости от периода и тяжести заболевания (M±m)

Показатели крови (здоровые)	Формы тяжести												P
	Легкая (n=24)			Среднетяжелая (n=105)			Тяжелая (n=97)						
	лихорадочный	олигурический	полиурический	лихорадочный	олигурический	полиурический	лихорадочный	олигурический	полиурический	лихорадочный	олигурический	полиурический	
CD3* x10 ⁹ /л (1,36±0,05)	1,3±0,02	1,3±0,03	1,75±0,03	1,2±0,03	0,9±0,04*	2,56±0,3*	1,32±1,1	1,59±0,16	1,74±0,19	1,32±1,1	1,59±0,16	1,74±0,19	6-9; 4-7; 7-10<0,01
P	>0,05	>0,05	>0,05	5-7; 6-7<0,01			>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
CD4* x10 ⁹ /л (0,78±0,04)	0,73±0,1	0,72±0,03	1,32±0,03	0,44±0,1*	0,42±0,03*	1,62±0,05*	0,38±0,1*	0,34±0,03*	0,56±0,02*	0,38±0,1*	0,34±0,03*	0,56±0,02*	2-5;8; 3-6;9; 4,7-10 <0,01
P	>0,05	>0,05	>0,05	5-7; 6-7<0,01			>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
CD8* x10 ⁹ /л (0,56±0,02)	0,49±0,1	0,48±0,09	0,71±0,13	0,45±0,01	0,59±0,03	0,76±0,01*	0,44±0,1	0,42±0,03	0,59±0,1	0,44±0,1	0,42±0,03	0,59±0,1	4-10; 7-10 <0,01
P	>0,05	>0,05	>0,05	6-7<0,01			>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
CD16*56* x10 ⁹ /л (0,27±0,02)	0,3±0,1	0,3±0,09	0,31±0,09	0,12±0,01*	0,11±0,01*	0,5±0,01*	0,11±0,01*	0,13±0,02*	0,22±0,04	0,11±0,01*	0,13±0,02*	0,22±0,04	2-5;8; 3-6;9; 7-10<0,01
P	>0,05	>0,05	>0,05	5-7; 6-7<0,01			>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
CD3*HLA-DR* x10 ⁹ /л (0,23±0,02)	0,24±0,01	0,26±0,02	0,21±0,02	0,45±0,01*	0,52±0,01*	0,29±0,09	0,49±0,01*	0,56±0,04*	0,41±1,2*	0,49±0,01*	0,56±0,04*	0,41±1,2*	2-8;3-9; 4-10; <0,01
P	>0,05	>0,05	>0,05	6-7<0,01			>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
CD19* x10 ⁹ /л (0,16±0,01)	0,69±0,1*	0,71±0,11*	0,66±0,08*	0,19±0,04	0,2±0,01	0,43±0,02*	0,29±0,03*	0,32±0,01*	0,26±0,01*	0,29±0,03*	0,32±0,01*	0,26±0,01*	2-5;8; 3-6;9; 4-10<0,01
P	>0,05	>0,05	>0,05	5-7; 6-7<0,01			>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
ФАИ (St aureus) (79,26±1,4)	74,8±1,1	73,6±1,4	74,9±1,06	75,9±1,8	72,8±1,09*	65,7±0,98*	64,7±1,1*	62,5±2,65*	56,3±2,91*	64,7±1,1*	62,5±2,65*	56,3±2,91*	3,6-9; 4, 7-10 <0,01
P	>0,05	>0,05	>0,05	5-7<0,01			8-10<0,01	8-10<0,01	8-10<0,01	8-10<0,01	8-10<0,01	8-10<0,01	
Сп.НСТ-тест % (9,00±1,71)	24,8±2,1*	20,43±3,4*	22,1±2,59*	18,9±1,1*	19,4±3,06*	23,1±2,1*	19,7±1,1*	22,23±1,6*	19,7±2,5*	19,7±1,1*	22,23±1,6*	19,7±2,5*	>0,05
P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	

* — достоверное различие с показателями здоровых лиц p<0,001

независимо от тяжести. При этом фагоцитарная активность нейтрофилов у больных среднетяжелой и тяжелой формами заболевания достоверно снижалась и коррелировала с тяжестью. Вероятно, снижение фагоцитарной активности нейтрофилов может объяснить активизацию инфекций мочевыводящих путей, наблюдаемую нами у 58% больных тяжелой формой ГЛПС.

Активация В-клеток приводила к повышению уровня иммуноглобулинов различных классов. Отмечался рост иммуноглобулина М у больных легкой и среднетяжелой формами заболевания в полиурическом периоде. У больных тяжелой формой отмечалось повышение уровня IgA и IgG в полиурическом периоде.

Выводы. Таким образом, изучение функционального состояния иммунной

системы у больных ГЛПС показало, что при легком течении болезни большей частью активируется В-клеточное звено иммунитета, а у больных средней и тяжелой формой в процесс вовлекается Т-клеточное звено. Наиболее показательными в плане прогноза тяжести, по нашему мнению, могут служить снижение уровня НК-клеток и повышение Т-активированных лимфоцитов уже в лихорадочной стадии заболевания.

Литература

1. Абакумов Г.Г. К вопросу изменения клиники геморрагической лихорадки с почечным синдромом (Гуамала) в последнее десятилетие / Г.Г. Абакумов, Р.М. Аминев, А.Г. Корнеев [и др.] // Инфекционные болезни – 2013. – Т. 11, № 1. – С. 3.
2. Алексеев О.А. Иммунные механизмы в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом (Обзор) / О.А. Алексеев, А.А. Суздальцев, Е.С. Ефратова // Терап. арх. – 1998. – №11. – С. 39-42.
3. Анисимова Т.А. Современное состояние заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в регионах Приволжского федерального округа / Т.А. Анисимова, Э.В. Ефимова // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 24.
4. Бабушкина Ф.А. Системная эндотоксинемия и нарушения гемостаза, их терапевтическая коррекция при геморрагической лихорадке с почечным синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ф.А. Бабушкина. – Казань, 2002. – 24 с.
5. Евсеев А.Н. Морфологические изменения в легких при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / А.Н. Евсеев // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2001. – № 1. – С. 59-62.
6. Евсеев А.Н. Морфологические изменения в почках при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / А.Н. Евсеев // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2003. – № 3. – С. 99.
7. Иванис В.А. Иммунопатогенез, клиника, иммунокорректирующая терапия геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) в регионе циркуляции разных серотипов Хантавируса: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.А. Иванис. – Владивосток, 2004. – 48 с.
8. Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2009. – 1056 с.
9. Кишкун А.А. Иммунологические исследования и методы диагностики инфекционных заболеваний в клинической практике / А.А. Кишкун. – М.: Мед. инф. Агентство, 2009. – 710 с.
10. Кокорева Л.Н. Возможные трудности клинической диагностики ГЛПС на ранней стадии болезни / Л.Н.Кокорева, Е.В. Волчкова, С.В. Писчасов, Е.А. и др. // Инфекционные болезни. – 2013. – Т. 11, № 1. – С. 200.
11. Королевская Л.Б. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: возможная роль гуморальных факторов иммунитета в поражении почек / Л.Б. Королевская, М.В. Иванова, К.В. Шмагель, Н.Н. Воробьева // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 33-38.
12. Марунич Н.А. Эпидемиологическая характеристика геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Амурской области / Н.А. Марунич, А.В. Гаврилов // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 242.
13. Маянский А.Н. Лекции по иммунологии. 2-е изд. / А.Н. Маянский. – Н. Новгород: Изд-во Нижегородской ГМА, 2005. – 275 с.
14. Морозов В.Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика, специфическая диагностика и лечение различных вариантов геморрагической лихорадки с почечным синдромом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.Г. Морозов. – С-Пб, 2002. – 42 с.
15. Мурзабаева Р.Т. Система интерферона и иммунный статус у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Р.Т. Мурзабаева. – М., 2003. – 47с.
16. Павелкина В.Ф. Интоксикационный синдром у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / В.Ф. Павелкина, М.Г. Ласеева., С.Г. Пак, А.А. Еровиченков // Инфекционные болезни – 2008. – Т. 6. – С. 41-46.
17. Рощупкин В.И. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / В.И. Рощупкин, А.А. Суздальцев. – Самара: Изд. Университета, 1995. – 350 с.
18. Ткаченко Е.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в России – проблема XXI века / Е.А. Ткаченко, Т.К. Дзагурова, А.Д. Бернштейн, Н.М. Окулова, Н.А. Коротина и др. // Вестник Российской академии естественных наук. – 2012. – № 1. – С. 48-53.
19. Фазльева Р.М. Оптимизация диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом в эндемичном регионе / Р.М. Фазльева, Г.А. Мухетдинова, В.Х. Мустафина, Д.Х. Хунафина // Инфекционные болезни и антимикробная терапия. – 2012. – № 56. – С. 29-32.
20. Хунафина Л.Р. Особенности клинического течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Республике Башкортостан (по материалам ГБУЗ РБ «Инфекционная клиническая больница №4») / Л.Р. Хунафина, А.Т. Шайхуллина, Д.А. Валишин и др. // Инфекционные болезни. – 2013. – Т. 11, № 1. – С. 436.
21. Avsic-Zupanc T. Dynamics of serum cytokine concentrations in two patients with different outcomes of Dobrava virus infection / T. Avsic-Zupanc, B. Wraber, M. Petrovek et al. // The Fifth International Conference on Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome (HFRS), Hantavirus Pulmonary Syndrome (HPS) and Hantaviruses. Abstract Book. – Annecy (France), 2001. – P. 115.
22. Ennis F.A. Mechanism of pathogenesis HPS / F.A. Ennis // Factors in the Emergence and Control of Rodent - born Viral Diseases. – Paris, 1999. – P. 132-138
23. Kraus A.A. Differential antiviral response of endothelial cells after infection with pathogenic and nonpathogenic Hantaviruses / A.A. Kraus, M.J. Raftery, T. Giese et al. // 6-th International Conference on Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Hantavirus Pulmonary Syndrome and Hantaviruses. – Seoul (Korea), 2004. – P. 43.
24. Ler Z. Related Articles, Links [Hemorrhagic fever with renal syndrome in Bosnia and Herzegovina – history review till 1990] / Z. Ler, S. Cavajuga, A. Markotic // Acta Med Croatica. – 2005. – Vol. 59, №4. – P. 303-6.
25. Mancini G. Immunochromatographic quantitation of antigens by single radial immunodiffusion / G. Mancini, A.O. Carbonara, F. Hereman // Immunochemistry. – 1965. – Vol. 2, № 3. – P. 235-254.
26. Marcotic A. Immunopathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome in h Factors in the Emergence and Control of Rodent – born / A. Marcotic, S. Rabatic, A. Gargo et al. // Viral Diseases. – 1999. – P. 125-131.
27. Puerta H. The new-world hantaviruses. Ecology and epidemiology of an emerging virus in Latin America [Article in Spanish] / H. Puerta, C. Cantillo, J. Mills et al. // Medicina (B Aires). – 2006. – Vol. 66, № 4 – P. 343-56.
28. Seo J.H. Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS, Korean hemorrhagic fever) / J.H. Seo, K.H. Park, J.Y. Lim et al. // Pediatr. Nephrol. – 2007. – Vol. 22, № 1. – P.156-157.
29. Zaki S.R. Pathology of hantavirus pulmonary syndrome / S.R. Zaki, K.B. Nolte // Manual of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome and Hantavirus Pulmonary Syndrome. – Seoul, 1999. – P. 143-154.

ОБЗОРЫ

УДК 616.24-005.6-2-468.6

Н.Ш. ЗАГИДУЛЛИН, Ш.З. ЗАГИДУЛЛИН

Башкирский государственный медицинский университет,
г. Уфа

Ривароксабан в профилактике венозных тромбоемболий

Антагонисты витамина К в течение десятилетий применяются в терапии и профилактике тромбоемболических заболеваний. Однако их практическое применение сопряжено с опасностью появления серьезных побочных эффектов, а также значительной вариабельностью эффекта, узкой терапевтической широтой, а также многочисленными взаимодействиями с лекарственными средствами и пищевыми продуктами. Недостатки имеющихся в настоящее время антикоагулянтов – ингибиторов активности фактора Ха — привели к созданию новых препаратов данного класса с улучшенным профилем эффективности и безопасности. В сентябре 2008 года на рынок вышел новый пероральный ингибитор фактора свёртывания Ха ривароксабан, который рекомендован для профилактики венозных тромбоемболий при операциях на бедренном и коленном суставах и профилактике тромбоемболий.

Ключевые слова: Ривароксабан, антикоагулянты, венозные тромбоемболии, фактор Ха.

N.SH. ZAGIDULLIN, SH.Z. ZAGIDULLIN

Bashkir State Medical University, Ufa

Rivaroxaban in the prophylactics of the venous thromboembolisms

Vitamin K antagonists for decades are used in the therapy and prophylaxis of venous thrombosis diseases. However, their practical use involves a risk of serious side effects, as well as considerable variability, the effect of, a narrow therapeutic window and numerous interactions with drugs and food. Disadvantages of currently available anticoagulants - inhibitors of factor Xa - has led to the creation of this new class of drugs with an improved efficacy and safety profile. In September 2008, the market was a new oral inhibitor of coagulation factor Xa, rivaroxaban, which is recommended for the prevention of venous thromboembolism during hip and knee joints operations and stroke prevention.

Key words: Rivaroxaban, anticoagulant, venous thromboembolism, factor Xa.

Контактное лицо:

Загидуллин Науфаль Шамилевич

доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней

Башкирского государственного медицинского университета

450000 г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, 8-962-546-76-22, e-mail: znaufal@mail.ru

Механизм действия

Ривароксабан, дериват оксазолидионов, с молекулярным весом 436 дальтон является высокоселективным ингибитором фактора Ха (рис.1). Ривароксабан обратимо тормозит как свободный, так и связанный в тромбе фактор свёртывания Ха. Фактор Ха — ключевой фермент каскада свертывания, который влияет на свертывающую систему путём активации протромбина при его соединении с тромбином (рис. 2). В отличие от гепарина, который действует путём непрямого блокады

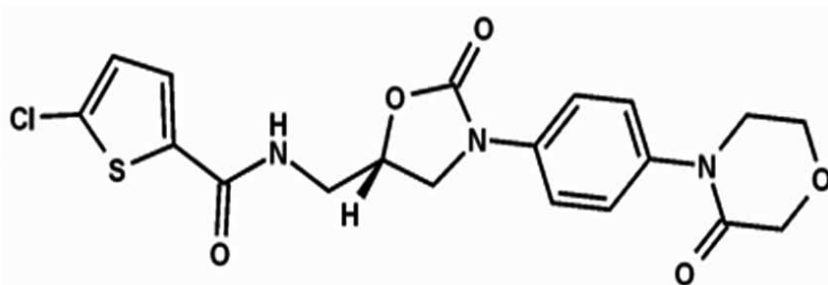
антитромбина, ривароксабан блокирует антитромбин, селективно воздействуя на активные центры фактора свёртывания фактора Ха, что приводит к блокаде как внутреннего, так и внешних каскадов свёртывания, тем самым ингибируя соединение факторов свёртывания с тромбином. При этом ривароксабан не имеет прямого действия на индуцированную тромбином агрегацию тромбоцитов. Ривароксабан, блокируя фактор Ха, дозозависимо удлиняет протромбиновое время (ПТИ) и активированное частичное

тромбопластиновое время (АЧТВ). Препарат разрешен в дозировке 10 мг в день для профилактики некоторых видов тромбозов. Кроме того, к его особенностям можно отнести незначительное воздействие (в сторону увеличения) на протромбиновый индекс [6].

Фармакокинетика и фармакодинамика

Ривароксабан обладает достаточно предсказуемой и дозозависимой фармакокинетикой [7, 15]. При приеме per os после быстрого всасывания в организме максимальная концентрация в

Рисунок 1.
Химическая структура Ривароксидана



плазме достигается через 2-4 ч. Абсолютная биодоступность для дозировки 10 мг составляет примерно 80-100% и не изменяется при приеме пищи. Соединение с белками плазмы (в основном с альбумином) происходит в достаточно высокой степени и составляет примерно 90-95%. Ривароксабан элиминируется из организма примерно на 2/3 метаболическим путем и на 1/3 путем непосредственного выделения с мочой и через кишечник. Метаболизм препарата происходит с помощью цитохромов CYP3A4, CYP2J2, а также с помощью CYP-независимых механизмов [3]. Основными путями биологической трансформации вещества являются окислительное разложение и гидролиз соединений амида. Выделение ривароксидана и его метаболитов происходит как через почки, так и через кишечник. Средний период

полуразложения препарата составляет от 5 до 9 ч. в молодом возрасте и от 11 до 13 ч. — у пожилых. Обзор наиболее важных фармакологических свойств ривароксидана представлен в таблицах 1 и 2 [4].

Клинический профиль препарата
Показания, дозировка и побочные эффекты

В настоящее время Ривароксабан разрешен для профилактики венозных тромбозов и эмболий у взрослых после плановых операций на бедренном или коленном суставах. Рекомендованная дозировка составляет однократно 10 мг в день. При этом для пациентов после операции на бедренном суставе препарат назначается на 5 недель, а на коленном суставах — на 2 недели. Первый прием препарата должен происходить через 6-10 ч. после операции.

Таблица 1.
Влияние Ривароксидана на некоторые параметры коагулограммы

Параметр	Влияние Ривароксидана
Протромбиновое время	Снижение
Протромбиновый индекс	Снижение
Тромбиновое время	Без изменений

Таблица 2.
Фармакологический профиль Ривароксидана

Дозировка	per os 10 мг 1 рвд
Введение после операций	6-10 часов
Биодоступность при приеме per os	>80%
Время достижения максимальной концентрации в крови	2-4 часов
T _{1/2} (у здоровых)	7-11 часов
Элиминация: через почки	34%
через печень	66%

Необходимости в коррекции дозы в зависимости от возраста, массы тела и пола пациента, так же как и при легком нарушении функции почек, не имеется. Кроме того, потребность в мониторинге параметров свертывания и концентрации тромбоцитов в крови при назначении препарата отсутствует.

Передозировка Ривароксидана ведет к повышению риска кровотечения. Наряду с острыми постоперационными кровотечениями и постгеморрагическими анемиями к значимым побочным эффектам Ривароксидана можно отнести повышение активности печеночных ферментов. Ингибитор фактора Ха запрещен при беременности и периоде кормления грудью, а также при заболеваниях печени, сочетающихся с коагулопатией и клинически значимым риском кровотечения. Также не рекомендуется применение данного антикоагулянта у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и клиренсом креатинина <15 мл/мин.

Взаимодействие с другими медикаментами

Риск взаимодействий с другими лекарствами сравнительно незначителен. Вследствие повышенного риска кровотечения рекомендовано с осторожностью использовать ривароксабан совместно с нестероидными противовоспалительными средствами, другими антикоагулянтами. Не рекомендуется также назначать Ривароксабан пациентам, которые получают системные азольные антимикотики, такие как кетоконазол и итраконазол. Упомянутые препараты являются сильными ингибиторами цитохрома CYP3A4 и могут увеличивать в плазме концентрацию ривароксидана, повышая, тем самым, риск кровотечения. Напротив, сильные индукторы цитохрома CYP3A4, такие как рифампицин или кармазепин, могут приводить к уменьшению эффекта данного антитромботического средства.

Клинические исследования

Клиническая эффективность и надежность ривароксидана была исследована в многоцентровых исследованиях **RECORD (REGulation of Coagulation in major ORthopaedic surgery reducing the Risk of DVT and Pulmonary Embolism)** — рису-

Таблица 3.
Важнейшие характеристики исследований RECORD

	Record 1	Record 2	Record 3	Record 4
Показания	Тазобедренный сустав	Тазобедренный сустав	Коленный сустав	Коленный сустав
Препараты сравнения	Эноксапарин/ Ривароксидан	Эноксапарин/ Ривароксидан	Эноксапарин/ Ривароксидан	Эноксапарин/ Ривароксидан
Число пациентов	4541	2509	2531	3148
Дозировка	40 мг/д Эноксапарин vs. 10 мг/д Ривароксидан	40 мг/д Эноксапарин vs. 10 мг/д Ривароксидан	40 мг/д Эноксапарин vs. 10 мг/д Ривароксидан	30 мг Эноксапарин 2 рвд против 10 мг/д Ривароксидан
Продолжительность терапии — Эноксапарин — Ривароксидан	35 дней 35 дней	10-14 дней 35 дней	10-14 дней 10-14 дней	10-14 дней 10-14 дней

нок 3. В рамках 4-х исследований **RECORD** у примерно 13000 пациентов с частичным или тотальным протезированием бедренного (**RECORD 1, 2**) [8, 14] или коленного суставов (**RECORD 3, 4**) [2, 11] эффективность Ривароксидана (10 мг однократно 1 раз в день через 6-8 ч. после операции) сравнивалась со стандартной терапией (Эноксапарин 40 мг однократно 1 раз в день перед операцией вечером в исследованиях **RECORD 1-3** или Эноксапарин 30 мг 2 раза в день через 12-24 ч. после операции в исследовании **RECORD 4**) для предупреждения венозных тромбозов [2, 11]. В **RECORD 1** (n=4541) срок профилактики тромбоза составил для обоих препаратов примерно 5 недель. В ис-

следовании **RECORD 2** (n=2509) профилактический курс с ривароксиданом длился около 5 недель в сравнении с 10-14-дневным курсом Эноксапарина. Продолжительность терапии в **RECORD 3** (n=2531) и **RECORD 4** (n=3148) составила 10-14 дней (табл. 3).

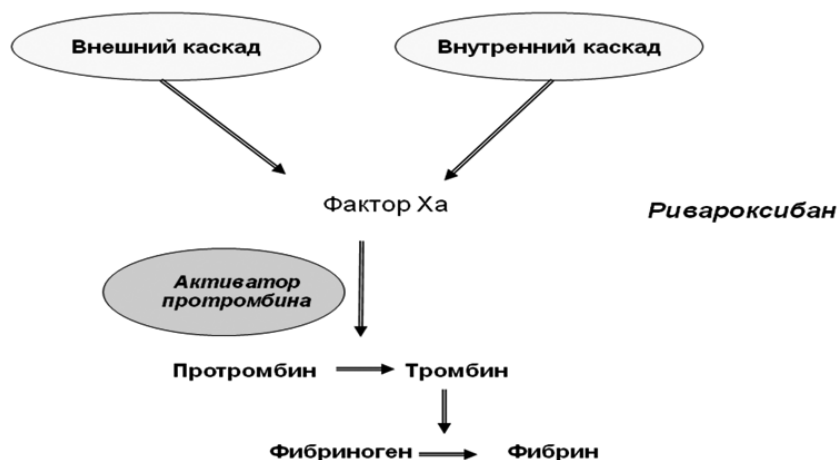
Первоначальными конечными точками в оценке эффективности препарата явились сумма частоты встречаемости тромбоза глубоких вен нижних конечностей, тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смерти от любой причины. Вторичной конечной точкой было число венозных тромбозов (проксимальный глубокий тромбоз вен нижней конечности, нелетальная ТЭЛА и смерть, обусловленная венозной тромбозом-

лией). Первичной конечной точкой в оценке безопасности было сильное кровотечение.

Ривароксидан достоверно уменьшил относительный риск для всех ВТЭ в **RECORD 1, 2, 3** и **4** соответственно на 70, 79, 49 и 32%. В отношении вторичных конечных точек Ривароксидан показал свое превосходство над Эноксапарином. Частота ВТЭ в группе ривароксидана уменьшилась по сравнению с Эноксапарином на 88% (**RECORD 1**) и 62% (**RECORD 3**). Число тяжелых кровотечений было сравнимо в обеих группах лечения (0,3; 0,1; 0,6 и 0,7% с Ривароксиданом и 0,1; 0,1; 0,5 и 0,3% с Эноксапарином в соответствующих исследованиях **RECORD**).

В последнее время клиническая эффективность и безопасность Ривароксидана исследуется еще в нескольких исследованиях. В **ROCKET-AF** [Rivaroxaban Once daily oral direct Factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonist for the prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation] на более чем 14000 пациентах Ривароксидан изучался на предмет возможности использования для профилактики инсультов у пациентов с фибрилляцией предсердий [1, 10]. После рандомизации больные начинали прием либо Ривароксидан 1 раз в день 1 таблетку, либо антагонист витамина К Варфарин с последующим титрованием для получения значения международного норма-

Рисунок 2.
Схематическое представление каскада активации и точка приложения Ривароксидана



лизованного индекса между 2,0 и 3,0. Первичной конечной точкой эффективности препарата является частота инсультов и системных эмболий. Безопасность оценивалась по суммарной частоте значимых кровотечений (больших и клинически значимых, но не соответствующих критериям больших). Кровотечения, не соответствующие критериям больших или клинически значимых, считались малыми. Период наблюдения составил в среднем 707 дней. В протокол включались пациенты с ФП, имевшие 2 и более баллов по шкале CHADS2. Пациентам назначался Ривароксабан слепым методом в дозе 20 мг/сут. однократно (15 мг/сут. у лиц с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин.) или Варфарин под контролем МНО. Первичной комбинированной конечной точкой была суммарная частота инсультов (ишемических и геморрагических) и системных эмболий.

При первичном анализе результатов исследования (согласно лечению, полученному по протоколу) инсульт или системная эмболия развились у 188 пациентов (1,7% в год) в группе пациентов, получавших Ривароксабан, и у 241 пациента (2,2% в год) в группе пациентов, получавших варфарин. Отношение рисков составило 0,79 (95% доверительный интервал 0,66-0,96; $p < 0,001$) при оценке «Ривароксабан не хуже Варфарина». При анализе всех рандомизированных пациентов согласно намеченному лечению (т.н. «intention-to-treat analysis») Ривароксабан также был достоверно не менее эффективен, чем Варфарин с точки зрения предупреждения инсультов и системных эмболий. При этом до отмены лечения Ривароксабан был достоверно эффективнее Варфарина в предупреждении инсультов и системных эмболий, и лишь при дальнейшем наблюдении (после отмены препаратов) это преимущество нивелировалось, что свидетельствует об опасности отмены антикоагулянтной терапии.

При оценке вторичных конечных точек было выявлено, что частота развития инфаркта миокарда (ИМ) достоверно не различалась в обеих группах (0,9 и

1,1% в год на фоне приема Ривароксабана и Варфарина, соответственно), хотя ИМ в анамнезе в исследуемой популяции имел почти каждый пятый пациент. В процессе лечения в группе пациентов, получавших Ривароксабан, было зарегистрировано 208 смертей, а в группе пациентов, получавших Варфарин — 250 смертей (1,9 и 2,2% в год, соответственно; $p = 0,07$). За весь период наблюдения смертность среди больных, получавших Ривароксабан, составила 4,5% в год, а среди получавших Варфарин — 4,9% в год ($p = 0,15$).

Суммарная частота развития больших кровотечений и клинически значимых кровотечений, не относящихся к большим, достоверно не отличалась между обеими группами. Частота больших кровотечений также была сопоставима в группах пациентов, получавших Ривароксабан и Варфарин. При этом частота развития критических, фатальных и, что особенно важно, внутрисерпных кровотечений была достоверно ниже в группе пациентов, получавших Ривароксабан.

При анализе в заранее намеченных подгруппах не было получено отличий от результатов основного исследования, как с точки зрения эффективности, так и с точки зрения безопасности. Особо следует отметить, что Ривароксабан был достоверно не менее эффективен, чем Варфарин, вне зависимости от времени нахождения МНО в целевом диапазоне, т.е. даже в тех случаях, когда антикоагулянтная активность Варфарина.

В исследовании **EINSTEIN** изучалась эффективность Ривароксабана в терапии глубокого тромбоза вен нижней конечности и ТЭЛА [13, 14], а в **ATLAS** [Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in addition to aspirin with/without thienopyridine therapy in subjects with Acute coronary Syndrome] — исследованы эффективность и безопасность препарата у 3500 пациентов с острым коронарным синдромом [2, 7].

Самое важное о Ривароксабане:

- является ингибитором фактора Ха,
- принимается ежедневно од-

нократно per os,

- эффект наступает достаточно быстро,

- обладает незначительным потенциалом взаимодействия с лекарственными препаратами и пищей,

- отсутствует необходимости контроля коагулограммы,

- абсолютная биодоступность составляет более 80%,

- имеет предсказуемую фармакокинетику и фармакодинамику,

- имеет средний период полураспада 7-11 часов.

Значимость для клинической практики

В настоящее время Ривароксабан — пероральный непрямым ингибитор тромбина — рекомендован к профилактике венозных тромбозов и эмболий после операций на бедренном или коленном суставах.

В рандомизированных клинических исследованиях Ривароксабан сравнивался с антагонистом витамина К Варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий для профилактики инсультов. С 2012 г. по результатам исследования **ROCKET AF** [11] он получил разрешение Минздрава Российской Федерации его на использование при фибрилляции предсердий неклапанного генеза. Кроме того, эффективность данного антикоагулянта исследуется в терапии глубокого тромбоза вен нижней конечности, ТЭЛА, а также острого коронарного синдрома.

Заключение

Ривароксабан — прямой оральный антикоагулянт, показанный в профилактике венозных тромбозов и эмболий у взрослых после плановых операций на тазобедренном и коленном суставах.

Ривароксабан — дериват оксозолидона — непосредственно реагирует с активным центром фактора свертывания Ха, ключевым ферментом каскада свертывания. Вследствие этого тормозятся как внутренний, так и внешний каскады свертывания и предотвращается образование тромбов. Рекомендованная доза составляет однократно ежедневно по 10 мг. Для пациентов после операций на бедренном суставе рекомендуется 5 недельный,

а на коленном — 2-х недельный срок лечения. Первое назначение препарата показано через 6-10 ч. после операции. Ривароксабан быстро поглощается после поступления в организм, и максимальная концентрация в плазме

достигается через от 2-4 ч. после приема препарата.

В настоящее время Ривароксабан рекомендуется для применения при следующих показаниях: предупреждение инсульта у пациентов с фибрилляцией предсер-

дий, терапия глубокого тромбоза вен нижней конечности и тромбоэмболий легочной артерии, а также вторичная профилактика острого коронарного синдрома.

Литература

1. Eriksson B.I. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty / B.I. Eriksson, L.C. Borris, R.J. Friedman et al. // *N Engl J Med.* — 2008. — Vol. 358. — P. 2765-2775.
2. Gibson CM. Rationale and design of the Anti-Xa therapy to lower cardiovascular events in addition to standard therapy in subjects with acute coronary syndrome-thrombolysis in myocardial infarction 51 (ATLAS-ACS 2 TIMI 51) trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of rivaroxaban in subjects with acute coronary syndrome / C.M. Gibson, J.L. Mega, P. Burton et al. // *Am Heart J.* — 2011. — Vol. 161. — P. 815-821.
3. Kakkar A.K. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial / A.K. Kakkar, B. Brenner, O.E. Dahl et al. // *Lancet.* — 2008. — Vol. 372. — P. 31-39.
4. Kubitzka D. Rivaroxaban (BAY 59-7939) — an oral, direct Factor Xa inhibitor — has no clinically relevant interaction with naproxen. *Br J Clin Pharmacol.* — 2007. — Vol. 63. — P. 469-476.
5. Kubitzka D. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939 — an oral, direct Factor Xa inhibitor — after multiple dosing in healthy male subjects / D. Kubitzka, M. Becka, G. Wensing, B. Voith, M. Zuehlsdorf // *Eur. J Clin. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 61. — P. 873-880.
6. Lassen R. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty / M.R. Lassen, W. Ageno, L.C. Borris et al. // *N Engl J Med.* — 2008. — Vol. 358. — P. 2776-2786.
7. Mega J.L. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial / J.L. Mega, E. Braunwald, S. Mohanavelu et al. // *Lancet.* — 2009. — Vol. 374. — P. 29-38.
8. Mueck W. Population model of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban — an oral, direct factor xa inhibitor-in healthy subjects / W. Mueck, M. Becka, D. Kubitzka et al. // *Int J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 45. — P. 335-344.
9. Patel M.R. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation / M.R. Patel, K.W. Mahaffey, J. Garg et al. // *N Engl J Med.* — 2011. — Vol. 365. — P. 883-891.
10. Perzborn E. In vitro and in vivo studies of the novel anti-thrombotic agent BAY 59-7939 — an oral, direct Factor Xa inhibitor / E. Perzborn, J. Strassburger, A. Wilmen et al. // *J Thromb Haemost.* — 2005. — Vol. 3. — P. 514-521.
11. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation // *N Engl J Med.* — 2011. — Vol. 365. — P. 883-891.
12. Samama M.M. Laboratory assessment of rivaroxaban: a review. / M.M. Samama, G. Contant, Th. Spiro et al. // *Thrombosis Journal.* — 2013. — Vol. 11. — P. 1-7.
13. The EINSTEIN Investigators: Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. // *N Engl J Med.* — 2010. — Vol. 363. — P. 2499-2510.
14. The EINSTEIN-PE Investigators: Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. // *N Engl J Med.* — 2012. — Vol. 366. — P. 1287-1297.
15. Turpie A.G. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial / A.G. Turpie, M.R. Lassen, B.L. Davidson et al. // *Lancet.* — 2009. — Vol. 373. — P. 1673-1680.

УДК 616.72-002

И.З. ГАЙДУКОВА, А.П. РЕБРОВСаратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского

Особенности клинических исследований при воспалительных заболеваниях суставов

Увеличение числа клинических исследований у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов в начале XXI века привело к изменению и совершенствованию методов доказательной медицины в артрологии. Целью настоящего исследования явился анализ основных особенностей клинических исследований у пациентов с артритами (ревматоидный и псориатический артриты, анкилозирующий спондилит).

Особенности клинических исследований у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов заключаются в субъективности многих способов оценки изучаемых показателей, ограничении времени использования плацебо и наличии большого числа возможных конечных точек. Это определяет необходимость стандартизации методов, применяемых в клинических исследованиях у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов, для чего разрабатываются, валидируются и внедряются новые способы оценки клинических, лабораторных и инструментальных показателей активности артритов, выполняется поиск новых (суррогатных) конечных точек для наиболее важных исходов ревматических болезней.

Ключевые слова: клиническое исследование, доказательная медицина, ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит.

I.Z. GAYDUKOVA, A.P. REBROV

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

Features of the clinical trials in inflammatory joint diseases

Increase in the number of clinical trials in the beginning of the XXI century has led to a change and improvement in the methods of evidence-based medicine in rheumatology. The purpose of the study was to analyze the main features of clinical trials in patients with arthritis (rheumatoid and psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis).

In authors opinion the main peculiarities of clinical trials in patients with inflammatory joint diseases are the subjectivity of the methods used in the disease outcomes evaluation, the time limit of placebo use and a large number of possible endpoints. This determines the need in the standardization of the methods used in clinical trials with the development of new clinical, laboratory and instrumental tools in disease outcomes measurement. This leads to the development of the new (surrogate) endpoints for the most important outcomes of the rheumatic diseases.

Key words: clinical research, evidence-based medicine, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis.

Контактное лицо:

Ребров Андрей Петрович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета
Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского
410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112, тел. (8452) 49-14-37, e-mail: andreyrebrov@yandex.ru

Первая декада XXI века ознаменовалась прогрессом ревматологии, обусловленным внедрением в лечебный процесс биологических болезнь-модифицирующих препаратов, коренным образом изменивших представления о патогенезе и возможностях лечения ревматических болезней. Появление новых препаратов привело к увеличению числа кли-

нических исследований, связанных с изучением эффективности и безопасности терапии воспалительных заболеваний суставов, что потребовало пересмотреть оценочный аппарат, применявшейся в артрологии. **Целью** настоящего обзора явился анализ основных особенностей клинических исследований у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов.

Определение понятия «исход заболевания» у пациентов с артритами, основные особенности. Любое клиническое исследование в медицине требует наличия четко определенных возможных исходов заболевания, а также валидированных инструментов их оценки. Согласно определению Francen J.C. и соавт. (2009), исходом артритов могут быть

переменные, отражающие основной процесс (синовит, острофазовый ответ, боль); переменные, отражающие дискомфорт (боль, слабость, стресс); переменные, отражающие нарушение функции; переменные, отражающие повреждение органов, и, наконец, смерть [10]. Основным процессом, определяющим активность заболевания и все последующие исходы при ревматических болезнях, является воспаление. Основной глобальной проблемой клинических исследований в ревматологии является сложность количественной оценки активности основных признаков воспаления (боль, отек/припухлость, гиперемия, нарушение функции), его последствий (повреждение суставов, нарушение функции, слабость, нарушение сна и др.). Тенденцией последних десяти лет явилось увеличение числа пациент-определяемых исходов заболевания, таких как слабость, стресс, нарушение сна и др. [2]. На сегодняшний день для клинических исследований эффективности лекарственных средств при артритах известно более ста конечных точек, что является одной из основных отличительных особенностей данного вида исследований [10]. С одной стороны, такое большое число возможных конечных точек определяется необходимостью уменьшения погрешности исследований, связанной с субъективностью оценки ряда показателей активности заболевания (боль, скованность и др.), с другой стороны, большое число конечных точек обусловлено многообразием проявлений ревматических болезней. Следствием наличия большого числа конечных точек является сложность последующего анализа и сравнения результатов различных исследований, что привело к созданию международных рабочих групп, проводящих стандартизацию клинических исследований в ревматологии. Так, рабочие группы OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) первоначально изучавшие проблемы исследований при ревматоидном артрите (РА) [33], в дальнейшем были привлечены к стандартизации исследований при псориатическом артрите (ПСА) [13] и анкилозирующем спондилите (АС) [21, 32]. Согласно современным представлениям исследование эффективности терапии у пациента с заболеваниями суставов, должно включать 3 категории: оценку общего состояния здоровья (симптомы, физические функции, психосоциальные аспекты), оценку заболевания (болезненность/припухлость суставов, общая оценка активности забо-

левания, острофазовые показатели) и оценку повреждения суставов (визуализирующие методы, биомаркеры). Помимо этого, исходы артритов принято подразделять на исходы, связанные с тяжестью болезни (обусловленные болезнью, обратимые/необратимые исходы), и связанные с самочувствием и жизнедеятельностью пациента (определяемые пациентом, обратимые/необратимые исходы) [7]. Согласно решению OMERACT, рандомизированные, контролируемые исследования у пациентов с РА продолжительностью более года должны включать следующие области: острофазовые показатели, число припухших суставов, число болезненных суставов, общая оценка активности заболевания, определяемая пациентом, оценка боли пациентом, состояние функции суставов, повреждение суставов (рентгенография) [8, 33]; для пациентов с АС должны также изучаться подвижность позвоночника и энтезиты [36]; для пациентов с ПСА – дактилиты, энтезиты, вовлечение позвоночника, псориатическое поражение кожи, псориатическое поражение ногтей [13]. Подробные рекомендации по обязательным конечным точкам в клинических исследованиях у пациентов с артритами с указанием методов исследования представлены в рекомендациях EULAR/ACR (European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology) [1]. Остановимся на некоторых из них.

Активность заболевания как исход воспалительных заболеваний суставов

Измерение активности ревматических болезней включает в себя объективные показатели (например, острофазовые показатели), параметры, частично зависящие от исследователя и пациента (например, счет числа болезненных и припухших суставов), и субъективные величины, полностью зависящие от мнения пациента и/или исследователя (боль, слабость, скованность, нарушение функции и т.д.) [10]. Для увеличения объективности оценки последней группы показателей субъективные величины определяются независимо пациентом и врачом.

Так как не всегда клинические и лабораторные показатели в равной степени отражают активность заболевания у различных пациентов (например, наличие активного спондилита не всегда ассоциируется с повышением острофазовых показателей), созданы композитные индексы, включающие данные фи-

зикального обследования, оценку активности заболевания и/или отдельных его симптомов пациентом/врачом и значения лабораторных показателей [14]. Применение композитных индексов позволяет оценивать степень активности заболевания путем соотнесения полученного значения индекса с референсным интервалом, соответствующим той или иной степени активности заболевания, а также оценивать изменение активности путем сравнения изменения индекса пациента со значениями, соответствующими минимально значимому улучшению данного показателя. Например, при оценке активности РА используются индексы DAS (Disease Activity Score) и DAS28 [14], включающие число болезненных и припухших суставов (данные физикального обследования), СОЭ или СРБ (лабораторные показатели) и общую оценку активности заболевания пациентом. Аналогичный принцип положен в основу индекса ASDAS, применяемого при АС [20]. Значения индекса ASDAS <1,3 соответствуют низкой активности АС, значения $\geq 1,3$ - <2,1 – умеренной активности, $\geq 2,1$ - <3,5 – высокой активности, $\geq 3,5$ – очень высокой активности заболевания. Изменение индекса ASDAS на 1,1 и более соответствует клинически значимому улучшению, изменение на 2 и более – выраженному улучшению [20]. Возможность суммарной оценки активности на основании ряда объективных и субъективных показателей активности является несомненным достоинством указанных индексов. В то же время расчет индексов DAS и ASDAS, как правило, не может быть выполнен немедленно, так как требует наличия результатов лабораторных исследований, а также наличия специального калькулятора для расчета. Расчет индекса SDAI (Simplified Disease Activity Index) не требует наличия специального калькулятора, что упрощает его применение [2]. Индексы CDAI (Clinical Disease Activity Index) [2], BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) [11] просты в расчете, при этом они включают только клинические показатели активности, что, с одной стороны, упрощает их применение в реальной клинической практике, с другой – делает оценку активности полностью зависимой от мнения пациента. В то же время применение последних индексов дает возможность врачу оценить активность заболевания и корректировать лечение уже при первом контакте с пациентом. Существуют также индексы, позволяющие пациенту самостоятельно выполнять оценку

активности заболевания. Например, индекс RADAI (Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index) [30], при котором пациент самостоятельно выполняет счет воспаленных суставов, а также RAPID (Routine Assessment of Patient Index Data) [25] и PAS (Patient Activity Scale) [39], представляющие из себя вопросники для пациентов, включающие три вида конечных точек: боль, общая оценка активности заболевания пациентом и функция (Health Assessment Questionary – HAQ) [4]. Данные вопросники созданы для постоянного самоконтроля пациентом состояния заболевания с коррекцией терапии в момент ухудшения, а не при очередной плановой явке к врачу. Применение индексов, основанных на самооценке активности заболевания пациентом, облегчает мониторинг состояния пациента с применением on-line технологий.

Дискомфорт и нарушение функции как исход заболеваний суставов
Основным клиническим симптомом ревматических болезней является боль, следствием наличия которой является появление дискомфорта и нарушения функций. Для оценки нарушения функций было создано большое число вопросников, из которых наиболее часто применяемым является HAQ [4], первоначально разработанный для РА, но в дальнейшем модифицированный для других болезней. Индекс HAQ применяется не только как самостоятельный индекс оценки функции, но и входит в состав нескольких комбинированных способов оценки активности заболевания (индекс активности RAPID, оценка эффективности лечения РА или ПСА по критериям ACR и др.) [25]. Помимо оценки функции каждое клиническое исследование у пациентов с артритами должно включать оценку усталости/слабости пациента, для чего создано большое число разнообразных шкал [23].

Повреждение как исход артритов

Одним из самых важных исходов у пациентов с заболеваниями суставов традиционно считается повреждение, так как оно даже в отсутствие воспаления определяет другие, связанные с пациентом, исходы (потерю функции, трудоспособности, способности к самообслуживанию и смерть) [18]. Повреждение является тем исходом, предотвращение которого – одна из основных целей лечения заболеваний суставов. Поэтому в современной ревматологии существует острая необходимость в выявлении повреждения на ранних (дорентгенологических) стадиях заболевания. Лечение биологическими агентами выявило существенные

различия в механизмах и скорости развития повреждения у пациентов с разными заболеваниями суставов. Так, у пациентов с РА, даже при условии сохраняющейся клинической активности на фоне лечения, может иметь место замедление костного ремоделирования [18], в то время как у пациентов с АС, напротив, даже клинико-лабораторная ремиссия не приводит к замедлению прогрессирования изменений в позвоночнике [27]. Таким образом, первые результаты клинических исследований обусловили во-первых, создание и модификацию новых скрининговых систем для рентгенографии (например, индекс MSASSS [26], счет Шарпа/Ван дер Хейде [35]), позволивших количественно оценивать повреждение при рентгенографии. Во-вторых, способствовали внедрению в клиническую практику компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии с разработкой соответствующих скрининговых систем. В-третьих, послужили стимулом к поиску новых суррогатных конечных точек, способных заменить рентгенографию в качестве маркера повреждения суставов (исследование биомаркеров) [3]. Для повышения объективности оценки данных визуализирующих методов в клинических исследованиях с изучением повреждения, как правило, применяют двойной слепой метод с участием как минимум двух независимых рентгенологов/ревматологов, не имеющих доступа к клиническим данным [17].

Качество жизни как исход ревматических болезней

Под качеством жизни понимают комплексный исход, отражающий эмоциональное, социальное и физическое самочувствие пациента, а также его способность выполнять обычные действия (самообслуживание) [10]. Наиболее часто применяемым вопросником для оценки качества жизни у пациентов с заболеваниями суставов является Short Form (SF)-36 [16]. В ревматологии часто имеет место подмена понятия «качество жизни» понятием «пациент-определяемые исходы» [4], что не совсем верно, так как пациент-определяемые исходы являются лишь частью суммарного понятия «качество жизни» (например, нарушение физической функции не полностью определяет снижение качества жизни у пациента с усталостью и нарушениями сна) и в отличие от качества жизни не всегда могут не отражать его долгосрочный прогноз.

Смерть как исход ревматических болезней

Первые данные о повышении смертности пациентов с РА были

представлены в 1953 г., и с тех пор многочисленные исследования многократно подтвердили установленный факт [24]. Показано повышение смертности и в популяциях пациентов АС [40], и ПСА [24, 12]. Сложностью изучения смерти как исхода ревматических болезней является то, что в свидетельстве о смерти артриты не указываются в качестве причин смерти, что приводит к трудностям в учете данных пациентов. Интересно, что успехи в лечении не привели к увеличению продолжительности жизни пациентов с артритами, что послужило поводом для активного изучения коморбидных состояний у пациентов с ревматическими заболеваниями.

Оценка возможных исходов артритов в динамике

Для изучения изменения состояния пациентов в динамике применяется два подхода: первый подход основан на учете степени изменения того или иного количественного показателя, при втором – учитывается число (%) пациентов, достигших минимально значимого изменения показателя (например, клинически значимое улучшение при расчете индекса ASDAS) и/или достигших определенного состояния (например, ремиссии). У каждого из подходов есть свои достоинства и недостатки. Примером оценки эффективности лечения, основанной на достижении минимально значимого улучшения, являются критерии ответа EULAR [34], критерии ACR [8], основанные на учете выраженности улучшения нескольких показателей активности заболевания (счет суставов, лабораторные показатели, оценка заболевания пациентом и врачом, HAQ). Принципиально разные в своей основе данные способы оценки ответа на терапию дают практические однотипные результаты. Критерии ответа на терапию разработаны и для ПСА (критерии ACR, PSARC [6]), и для АС (ASAS40, ASAS20 ответы, BASDAI20-50) [28]. Минимально значимым считается такое изменение показателя, которое может привести к изменению клинической активности заболевания, влиять на другие исходы заболевания (например, на степень прогрессирования структурных повреждений) и/или определять изменения в тактике лечения пациента. Подсчет числа пациентов, достигших той или иной степени активности или ремиссии, связан с потерей конкретного значения изучаемых показателей. Например, если в результатах исследования указан процент пациентов, достигших ответа ASAS40, то остается неизвестной степень изменения показателей активности обусловивших данное улучшение (уменьшение боли в позвоночнике,

снижение СРБ и т.д.). В то же время подсчет непосредственного изменения индекса делает понятным степень его изменения, но не позволяет оценить число ответчиков на терапию и изменение функционального статуса. Например, снижение индекса ASDAS с 4,9 до 3,7 является клинически значимым, но остается неясным у какого числа пациентов была достигнута цель лечения (ремиссия или низкая активность). Согласно данным плацебоконтролируемых исследований, если число пациентов АС, достигших ASAS40 ответа, не превышает 40%, то ответ на терапию клинически значимым не считается. А следовательно, несмотря на то, что дихотомическая система подсчета результатов может являться причиной потери части информации, она позволяет получить достаточно точное представление об эффективности терапии. Именно поэтому отчеты клинических исследований включают не только абсолютные значения показателей активности и их динамику, но и число пациентов, достигших того или иного состояния (например, ремиссии). Следует отметить, что разработка критериев ремиссии или минимальной активности заболевания является отдельной проблемой клинических исследований в артрологии, так как в настоящий момент неизвестно, насколько низкая активность или клинико-лабораторная ремиссия ассоциируются с повреждением, изменением качества жизни и отдаленными исходами заболевания (смерть и др.) [22].

При оценке прогрессирования повреждения учитывают минимально значимые изменения при рентгенографии. Так, для счета Шарпа/Вандер Хейде минимально значимым клиническим улучшением считается изменение на 6 и более пунктов [5].

Перечисленные выше способы оценки эффективности лечения показывают, насколько лучше или хуже стало пациенту, но не отвечают на вопрос, удовлетворен ли пациент/

врач результатом лечения [31]. Существует мнение, что цель лечения достигнута не тогда, когда пациенту стало «лучше», а когда пациент и врач удовлетворены результатами терапии. Поэтому для оценки того, насколько пациент/врач «доволен» результатами лечения, были разработаны индексы PASS (Patient Acceptable Symptom State) и PHASS (Physician Acceptable Symptom State) [31]. Суть индексов заключается в том, что пациенту/врачу задается вопрос: «Устроит ли Вас, если Ваше настоящее состояние сохранится у Вас/Вашего пациента в течение недели/месяца/полугода/года/всю оставшуюся жизнь?» Положительный ответ свидетельствует о том, что пациент/врач довольны лечением. Отрицательный ответ свидетельствует об обратном и является сигналом к тому, что должны быть проанализированы возможные причины неудовлетворенности лечением с возможной коррекцией терапии. Причем, чем больший временной промежуток включает вопрос PASS, тем большую удовлетворенность лечением отражает положительный ответ.

Клинические исследования в ревматологии обязательно включают соотношение польза/риск. Принципы учета нежелательных явлений и обеспечения безопасности пациентов в ревматологии не отличаются от принципов, применяемых в других клинических исследованиях с участием людей. Но следует указать, что при изучении эффективности препаратов у пациентов с артритами очень коротким является период, на протяжении которого возможно применение плацебо (как правило, не более 3 месяцев), так как было показано, что отсрочка лечения увеличивает риск повреждения суставов и ухудшает дальнейший прогноз у данного пациента.

Экономическая эффективность лечения

Важным немедицинским исходом клинических исследований при за-

болеваниях суставов является экономическая эффективность лечения [29]. Важность данного показателя определяется значительной разницей в стоимости применяемых в лечении артритов препаратов. Так, у пациентов АС при неэффективности нестероидных противовоспалительных препаратов при отсутствии признаков неблагоприятного прогноза следует начать лечение сульфасалазином, применение которого менее эффективно, чем лечение ингибиторами фактора некроза опухоли α , но более оправдано экономически.

Выполнение прямых (head to head) сравнительных исследований с применением биологических агентов признано экономически нецелесообразным с учетом имеющейся возможности сравнения результатов различных исследований при условии соответствия их требованиям OMERACT [38].

Заключение

Особенности клинических исследований у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов заключаются в субъективности многих способов оценки изучаемых показателей, ограничении времени использования плацебо и наличии большого числа возможных конечных точек. Это определяет необходимость стандартизации методов, применяемых в клинических исследованиях у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов, для чего разрабатываются, валидируются и внедряются новые способы оценки клинических, лабораторных и инструментальных показателей активности артритов, выполняется поиск новых (суррогатных) конечных точек для наиболее важных исходов ревматических болезней. Все вышеперечисленное должно привести к увеличению точности выполняемых исследований и облегчению последующего сравнительного анализа результатов различных исследований в ревматологии.

Литература

1. Aletaha D. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations / D. Aletaha, R. Landewe, T. Karonitsch et al. // *Arth. and rheum.* – 2008. – Vol. 59, № 10. – P. 1371-1377.
2. Aletaha D. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis / D. Aletaha, J. Smolen // *Clin. and exp. rheum.* – 2005. – Vol. 23, № 5. – Suppl. 39. – P. S100-108.
3. Bay-Jensen A.C. Ankylosing spondylitis is characterized by an increased turnover of several different metalloproteinase-derived collagen species: a cross-sectional study / A.C. Bay-Jensen, D.J. Leeming, A. Kleyer et al. // *Rheumatology international.* – 2012. – Vol. 32, № 11. – P. 3565-3572.
4. Bruce B. The Health Assessment Questionnaire (HAQ) / B. Bruce,

J.F. Fries // *Clin. and exp. rheum.* – 2005. – Vol. 23, № 5. – Suppl. 39. – P. S14-18.

5. Bruynesteyn K. Deciding on progression of joint damage in paired films of individual patients: smallest detectable difference or change / K. Bruynesteyn, M. Boers, P. Kostense et al. // *Ann. rheum. dis.* – 2005. – Vol. 64, № 2. – P. 179-182.

6. Clegg D.O. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study / D.O. Clegg, D.J. Reda, E. Mejias et al. // *Arth. and rheum.* – 1996. – Vol. 39, № 12. – P. 2013-2020.

7. Dandorfer S.W. Differences in the Patient's and the Physician's Perspective of Disease in Psoriatic Arthritis / S.W. Dandorfer, J. Rech, B. Manger et al. // *Seminars in arthritis and rheumatism.* – 2012. – Vol. 42, № 1. – P. 32-41.

8. Felson D.T. American College of Rheumatology. Preliminary

- definition of improvement in rheumatoid arthritis / D.T. Felson, J.J. Anderson, M. Boers et al. // *Arth. and rheum.* – 1995. – Vol. 38, № 6. – P. 727-735.
9. Fransen J. Feasibility and validity of the RADAI, a self-administered rheumatoid arthritis disease activity index / J. Fransen, T. Langenegger, B.A. Michel, G. Stucki // *Rheumatology.* – 2000. – Vol. 39, № 3. – P. 321-327.
10. Fransen J. Outcome measures in inflammatory rheumatic diseases / J. Fransen, van Riel // *Arthritis research & therapy.* – 2009. – Vol. 11, № 5. – P. 244.
11. Garrett S. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index / S. Garrett, T. Jenkinson, L.G. Kennedy et al. // *The Journal of rheumatology.* – 1994. – 21 (12). – P. 2286-2291.
12. Gladman D.D. Mortality in psoriatic arthritis / D.D. Gladman // *Clin. and exp. rheum.* – 2008. – Vol. 26, № 5. – Suppl. 51. – P. S62-65.
13. Gladman D.D. OMERACT 7 psoriatic arthritis workshop: synopsis / D.D. Gladman, V. Strand, P.J. Mease et al. // *Annals of the rheumatic diseases.* – 2005. – Vol. 64. – Suppl. 2. – P. ii115-116.
14. Helliwell P.S. Development of composite measures for psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2010 annual meeting / P.S. Helliwell, O. Fitzgerald, P.J. Mease // *The Journal of rheumatology.* – 2012. – Vol. 39, № 2. – P. 398-403.
15. Kirwan J.R. Patient perspective workshop: moving towards OMERACT guidelines for choosing or developing instruments to measure patient-reported outcomes / J.R. Kirwan, J.F. Fries, S.E. Hewlett et al. // *The Journal of rheumatology.* – 2011. – Vol. 38, № 8. – P. 1711-1715.
16. Kosinski M. The SF-36 Health Survey as a generic outcome measure in clinical trials of patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis: tests of data quality, scaling assumptions and score reliability / M. Kosinski, S.D. Keller, H.T. Hatoum, et al. // *Medical care.* – 1999. – Vol. 37. – Suppl. 5. – P. MS10-22.
17. Landewe R.B. Scoring sacroiliac joints by magnetic resonance imaging. A multiple-reader reliability experiment / R.B. Landewe, K.G. Hermann, D.M. van der Heijde et al. // *The Journal of rheumatology.* – 2005. – Vol. 32, № 10. – P. 2050-2055.
18. Landewe R. Disconnect between inflammation and joint destruction after treatment with etanercept plus methotrexate: results from the trial of etanercept and methotrexate with radiographic and patient outcomes / R. Landewe, D. van der Heijde, L. Klareskog et al. // *Arth. and rheum.* – 2006. – Vol. 54, № 10. – P. 3119-3125.
19. Lukas C. Scoring inflammatory activity of the spine by magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis: a multireader experiment / C. Lukas, J. Braun, D. van der Heijde et al. // *The Journal of rheumatology.* – 2007. – Vol. 34, № 4. – P. 862-870.
20. Lukas C. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis / C. Lukas, R. Landewe, J. Sieper et al. // *Ann. rheum. dis.* – 2009. – Vol. 68, № 1. – P. 18-24.
21. Machado P.M. Endorsement of definitions of disease activity states and improvement scores for the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score: results from OMERACT 10 / P.M. Machado, R.B. Landewe, D.M. van der Heijde // *The Journal of rheumatology.* – 2011. – Vol. 38, № 7. – P. 1502-1506.
22. Makinen H. Definitions of remission for rheumatoid arthritis and review of selected clinical cohorts and randomised clinical trials for the rate of remission / H. Makinen, P. Hannonen, T. Sokka // *Clin. and exp. rheum.* – 2006. – Vol. 24, № 6. – Suppl. 43. – P. S-22-28.
23. Nikolaus S. Expert evaluations of fatigue questionnaires used in rheumatoid arthritis: a Delphi study among patients, nurses and rheumatologists in the Netherlands / S. Nikolaus, C. Bode, E. Taal, M.A. van der Laar // *Clin. and exp. rheum.* – 2012. – Vol. 30, № 1. – P. 79-84.
24. Pincus T. Mortality in rheumatic diseases. Introduction / T. Pincus, T. Sokka // *Clin. and exp. rheum.* – 2008. – Vol. 26, № 5. – Suppl. 51. – P. S1-4.
25. Pincus T. A proposed approach to recognise «near-remission» quantitatively without formal joint counts or laboratory tests: a patient self-report questionnaire routine assessment of patient index data (RAPID) score as a guide to a «continuous quality improvement» / T. Pincus, Y. Yazici, M. Bergman et al. // *Clin. and exp. rheum.* – 2006. – Vol. 24, № 6. – Suppl. 43. – P. S-60-65; quiz S-66-73.
26. Salaffi F. Radiological scoring methods for ankylosing spondylitis: a comparison between the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index and the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score / F. Salaffi, M. Carotti, M. Garofalo et al. // *Clin. and exp. rheum.* – 2007. – Vol. 25, № 1. – P. 67-74.
27. Schett G. Bone formation versus bone resorption in ankylosing spondylitis. / G. Schett // *Advances in experimental medicine and biology.* – 2009. – vol. 649. – P. 114-121.
28. Stone M.A. Validation exercise of the Ankylosing Spondylitis Assessment Study (ASAS) group response criteria in ankylosing spondylitis patients treated with biologics / M.A. Stone, R.D. Inman, J.G. Wright, A. Maetzel // *Arth. and rheum.* – 2004. – Vol. 51, № 3. – P. 316-320.
29. Schoels M. Economic aspects of treatment options in rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis / M. Schoels, J. Wong, D.L. Scott et al. // *Ann. rheum. dis.* – 2010. – Vol. 69, № 6. – P. 995-1003.
30. Stucki G. A self-administered rheumatoid arthritis disease activity index (RADAI) for epidemiologic research. Psychometric properties and correlation with parameters of disease activity / G. Stucki, M.H. Liang, S. Stucki et al. // *Arth. and rheum.* – 1995. – Vol. 38, № 6. – P. 795-798.
31. Tubach F. Minimal clinically important improvement and patient acceptable symptom state for subjective outcome measures in rheumatic disorders / F. Tubach, P. Ravaut, D. Beaton, et al. // *The Journal of rheumatology.* – 2007. – Vol. 34, № 5. – P. 1188-1193.
32. Tugwell P. OMERACT: an international initiative to improve outcome measurement in rheumatology / P. Tugwell, M. Boers, P. Brooks et al. // *Trials.* – 2007. – 8. – P. 38.
33. Tugwell P. Developing consensus on preliminary core efficacy endpoints for rheumatoid arthritis clinical trials. OMERACT Committee / P. Tugwell, M. Boers // *The Journal of rheumatology.* – 1993. – Vol. 20, № 3. – P. 555-556.
34. van Gestel A.M. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization / International League Against Rheumatism Criteria / A.M. van Gestel, M.L. Prevoo, M.A. van 't Hof et al. // *Arth. and rheum.* – 1996. – Vol. 39, № 1. – P. 34-40.
35. van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method / D. van der Heijde // *The Journal of rheumatology.* – 1999. – Vol. 26, № 3. – P. 743-745.
36. van der Heijde D. Preliminary core sets for endpoints in ankylosing spondylitis. Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group / D. van der Heijde, N. Bellamy, A. Calin et al. // *The Journal of rheumatology.* – 1997. – Vol. 24, № 11. – P. 2225-2229.
37. van der Heijde D. Is there a preferred method for scoring activity of the spine by magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis? / D. van der Heijde, R. Landewe, K.G. Hermann et al. // *The Journal of rheumatology.* – 2007. – Vol. 34, № 4. – P. 871-873.
38. Welton N.J. Are head-to-head trials of biologics needed? The role of value of information methods in arthritis research / N.J. Welton, J. Madan, A.E. Ades // *Rheumatology.* – 2011. – Vol. 50. – Suppl. 4. – P. iv19-25.
39. Wolfe F.A. Composite disease activity scale for clinical practice, observational studies, and clinical trials: the patient activity scale (PAS/PAS-II) / F.A. Wolfe, K. Michaud, T. Pincus // *The Journal of rheumatology.* – 2005. – Vol. 32, № 12. – P. 2410-2415.
40. Zochling J. Mortality in ankylosing spondylitis / J. Zochling, J. Braun // *Clin. and exp. rheum.* – 2008. – Vol. 26, № 5. – Suppl. 51. – P. S80-84.

ЛЕКЦИИ

УДК 616.1/.9-07

С.М. КОТЕЛЕВЕЦ

Медицинский институт Северо-Кавказской государственной гуманитарно-технологической академии, г. Черкесск

Новая парадигма в понимании причины заболевания

Однонуклеотидный полиморфизм (single nucleotide polymorphism) представляет собой причину большинства неинфекционных заболеваний. Очень важно участие условий для реализации причины при развитии болезни. Ранняя генетическая диагностика причины и устранение условий заболевания есть самая лучшая профилактика. Очень скоро самыми эффективными методами лечения станут методы генной терапии.

Ключевые слова: причины заболеваний, условия развития заболеваний, генетическая диагностика, профилактика, однонуклеотидный полиморфизм,

S.V. KOTELEVETS

Institute of Medicine of the North Caucasian State Academy of Humanities and Technology, Cherkessk

New paradigm in understanding of the cause of disease

Single nucleotide polymorphism is the cause of many not infectious diseases. Participation of the conditions of development of diseases for indication of the cause of disease is very mach. Early genetic diagnostics of the cause and elimination of the conditions of disease is the best prophylaxis. The most effective method of treatment is a genetic therapy.

Key words: the cause of diseases, the conditions of development of diseases, genetic diagnostics, prophylaxis, single nucleotide polymorphism.

Контактное лицо:

Котелевец Сергей Михайлович

доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней Медицинского института Северо-Кавказской государственной гуманитарно-технологической академии
369000, Карачаево-Черкесская Республика, г. Черкесск, пр. Ленина, д. 75, кв. 32, тел. (8782) 27-87-27
e-mail: smkotelevets@mail.ru

Этиологией (aitia – причина, logos – учение) называют учение о причинах и условиях возникновения болезней.

Вскрытие причин и условий возникновения болезней необходимо для практической деятельности врача, для рациональной терапии, для профилактики болезней. Такая позиция особенно важна, так как предохранять здоровых людей от болезней наследственных или угрожающих, предписывая им соответствующий образ жизни, легче, чем их лечить. Профилактический подход очень характерен для отечественной медицины. Петров И.Р. и Кулагин В.К. дают следующее определение причин и условий: «...причина представляет собой то действие, которое вызывает данное явление (болезнь), определяя специфические для неё проявления. Условия влияют на обуславливаемое лишь посредством причинной

связи». По мнению авторов, только познав все причины заболеваний можно достичь значительного успеха в их лечении, так как этиологическая терапия невозможна в тех случаях, когда причина (этиология) не известна. Глубоко ошибочным является представление о том, что одной причины достаточно, чтобы вызвать заболевание. Такое понимание этиологии, по мнению авторов, является монокаузализмом и абсолютно неприемлемым механистическим в современной медицине. Глубочайшим заблуждением является противоположная позиция, при которой отрицается роль причины в возникновении заболеваний, при этом роль в возникновении заболеваний полностью отводится условиям. Такое течение получило название – кондиционализм [5]. Один из вариантов кондиционализма – это «Теория факторов», согласно которой болезни

человека возникают вследствие сочетанного действия на него многих равнозначных факторов [1]. Очень близка к «Теории факторов» позиция Давыдовского И.В. с его взглядами на «полиэтиологичность» заболеваний [2]. И все же, по моему мнению, согласно новой научной методологии, утверждающей диалектическое понимание взаимодействия материального и духовного в живом организме – человеку позволяет более полно понять категорию причинности: «Причина – это то, без чего невозможно следствие, в медицине следствие – это патология. Всегда необходимо видеть определенную патологию, ее причину и условия по степени их значимости, не впадая в кондиционализм или монокаузализм. Только при этом можно эффективно бороться с конкретной патологией. На вопрос Ф.И. Комарова: «Что является причиной по-

жара, – спички, дрова или канистра с бензином?» – ответ один: это кислород, без которого горение, т.е. окисление, невозможно. А остальное – это условия, которые можно расположить по рангу и степени их значимости» [3]. И.В. Давыдовский в заключение своей монографии пишет: «Смысл всего изложенного выше прост: пора коренные вопросы теоретической медицины — а к ним в первую очередь относится проблема этиологии — вынести на суд научной общественности. Кончается период чистого накопления фактов и наблюдений, период морфологических, клинических и физиологических корреляций. Эмпиризм и экспериментализм охватил не только практическую, но и теоретическую медицину, физиологию, патологию, биохимию. В частном, детальном часто не чувствуется ни обобщающих идей, ни новых принципиальных решений. Коренные преобразования в природе и в обществе, роль Советского Союза в этих преобразованиях должны найти живой отклик у наших ученых и, прежде всего, в сфере самых принципиальных и общих вопросов, освещающих проблемы сущности живого, сущности здоровья человека и сущности его заболеваний. Нужно поднять и проблему этиологии как учения на уровень, отвечающий нашей эпохе» [2]. Надо сказать, что актуальность этих слов не утратила своего значения и сегодня. Тем более что, в настоящее время экспериментальная исследовательская база значительно дополнена результатами генетических исследований в рамках всемирного проекта «Геном человека».

Полногеномное секвенирование позволяет в настоящее время добиваться революционных успехов в современной медицине. Специалистам из Национального научно-исследовательского института человеческого генома (National Human Genome Research Institute) в США оно помогло справиться с госпитальной инфекцией. Методика секвенирования бактериального генома позволила успешно отследить вспышку госпитальной пневмонии. Грамотрицательные бактерии *Klebsiella pneumoniae* – основная причина госпитальных инфекций, прежде всего среди пациентов с ослабленным иммунитетом. Когда вспышка болезни подтверждается, начинается гонка на время, чтобы отследить источник инфекции и предотвратить ее распространение. Метод полного секвенирования бактериального генома по-

зволил в течение нескольких дней отследить такую вспышку [14].

Используя новую методику, ученым удалось выявить ген, превращающий здоровые клетки в раковые. Группе исследователей из медицинской школы Западного резервного университета Кейза (Case Western Reserve University School of Medicine) при использовании нового метода подтверждаемого инсерционного мутагенеза удалось идентифицировать ген, чрезмерная экспрессия которого заставляет нормальные клетки вести себя подобно раковым. Результаты данной работы опубликованы в *The Journal of Clinical Investigation*. Открытие гена FAM83B было совершено с использованием модели клеток рака груди. Наблюдая за формированием опухоли, ученые смогли выделить ген, чрезмерная экспрессия которого превращала нормальные клетки в раковые, вызывая независимый рост клеток человеческого молочного эпителия. Открытие новых онкогенов предоставляет возможности для разработки новых лекарственных препаратов, направленных на ингибирование гена FAM83A у пациентов с агрессивными формами рака, сложно поддающимися традиционному лечению [7]. Кроме разработки новых лекарственных препаратов генетические методы позволяют повысить эффективность уже имеющихся препаратов. Так, например, определение генетических полиморфизмов гена IL28B позволит повысить эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С [4].

Сингапурские исследователи идентифицировали три новых генетических полиморфизма, ассоциированных с первичной закрытоугольной глаукомой. Ученые более тридцати исследовательских учреждений провели полногеномный анализ образцов ДНК из пяти баз данных, собранных на территории Азии (1854 пациентов с первичной закрытоугольной глаукомой и 9608 человек группы контроля). Результатом стало выявление трех неизвестных ранее локусов на хромосоме 8q, ассоциированных с высоким риском развития первичной закрытоугольной глаукомы: локуса rs11024102 в гене PLEKHA7, rs3753841 в гене COL11A1 и rs1015213, расположенного между генами PCMTD1 и ST18 [17].

Международная группа исследователей под руководством профессора Януша Янковского из Колледжа королевы Марии Лондонского университета в Великобритании

(Professor Janusz Jankowski of the Blizard Institute of Cell and Molecular Science at Queen Mary, University of London) изучили геномные варианты 1852 британцев и других людей, страдающих пищеводом Барретта, и сравнили их с данными около 6000 человек без этого заболевания. В результате они нашли две генетических детерминанты, связанные с данной патологией. Два однонуклеотидных полиморфизма на участках хромосом 6p21 и 16q24 показали корреляцию с пищеводом Барретта. Основываясь на результатах этих исследований можно будет разработать систему генетического скрининга тех 30% населения Великобритании, которые жалуются на кислотный рефлюкс. И можно будет найти у каждого пятого из них предрасположенность к пищеводу Барретта и, возможно, предотвратить развитие рака пищевода [15].

Большой коллектив авторов из Великобритании провел масштабное полногеномное ассоциативное исследование (genome-wide association study, GWAS) в котором были ретроспективно и проспективно отобраны 7410 пациентов с тяжелой формой остеоартроза, а также 11009 лиц без остеоартроза, не являющихся их родственниками. Были реплицированы наиболее вероятные участки генетического материала в независимой выборке, включавшей 7473 пациентов с остеоартрозом и 42938 лиц без этого заболевания, полученного в ходе исследований, проведенных в Исландии, Эстонии, Нидерландах и Великобритании. Все пациенты с остеоартрозом и участники исследования без него были европейского происхождения. Наиболее сильная связь с остеоартрозом была выявлена для генного варианта rs6976 в хромосоме 3, находящегося в полном неравновесном сцеплении с вариантом rs11177. Данный однонуклеотидный полиморфизм (SNP) обуславливает миссенс-полиморфизм в гене GNL3, отвечающем за выработку нуклеостемина. Повышенный уровень нуклеостемина наблюдался в хондроцитах, взятых у пациентов с остеоартрозом в ходе функциональных исследований. Еще один из значимых участков находился в гене FTO, участвующем в регуляции массы тела, повышением которой является существенным фактором риска развития остеоартроза [19].

Был проведен метаанализ данных 15 когорт пациентов с ишемическим инсультом общей чис-

ленностью 12389 человек и 62004 пациентов без этого заболевания, вошедших в контрольную группу (все участники исследования имели европейское происхождение). Для ассоциаций, соответствующих критерию полногеномной значимости по данным исследования METASTROKE, был проведен дополнительный анализ на основании основного однонуклеотидного полиморфизма в каждой из областей, связанных с заболеванием. Вновь выявленные участки генома, предположительно связанные с заболеванием, были реплицированы у 13347 пациентов с инсультом и 29083 участников исследования без этого заболевания. Были подтверждены обнаруженные ранее генетические ассоциации при кардиоэмболическом инсульте рядом с генами PITX2 ($p=2,8 \times 10^{-16}$) и ZFNХ3 ($p=2,28 \times 10^{-8}$), а также ассоциации при инсульте, вызванном закупоркой крупных сосудов, в локусе 9p21 ($p=3,32 \times 10^{-5}$) и гене HDAC9 ($p=2,03 \times 10^{-12}$). Кроме того, было подтверждено, что все ассоциации являются характерными для конкретных подтипов инсульта. Условный анализ трех областей, в которых ассоциации соответствовали критерию полногеномной значимости (PITX2, ZFNХ3 и HDAC9), показал, что все значимые участки в каждой из областей могли быть связаны с одним гаплотипом, повышающим риск заболеваемости. Также было выявлено 12 новых потенциально значимых локусов со значением $p < 5 \times 10^{-6}$. Однако ни одну из этих новых ассоциаций не удалось реплицировать в когорте, где проводилась репликация генома. Полученные результаты свидетельствуют о том, что, несмотря на возможность выявления генных полиморфизмов, у пациентов с ишемическим инсультом по сравнению с представителями контрольной группы все ассоциации, которые удалось подтвердить, являются характерными для конкретных подтипов инсульта. Такой результат позволяет сделать два вывода. Во-первых, для максимального успеха генетических исследований ишемического инсульта требуется выделение подтипов инсульта. Во-вторых, различные подтипы инсульта, по-видимому, обусловлены различными генетическими патобиологическими механизмами [16].

Цель исследования, проведенного участниками Консорциума психиатрической геномики, состояла в выявлении конкретных генных вариаций, лежащих в основе общих

генетических механизмов для пяти заболеваний: расстройства аутического спектра, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, биполярного аффективного расстройства, большого депрессивного расстройства и шизофрении. Был проведен полногеномный анализ однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) у 33332 пациентов с этими пятью заболеваниями и у 27888 здоровых лиц, вошедших в контрольную группу (все участники исследования имели европейское происхождение). Для описания влияния отдельных аллелей на развитие каждого из заболеваний использовался метод мультиномиальной логистической регрессии с целью выявления модели, наилучшим образом отражающей взаимосвязь между генотипом и фенотипом. Изучалось влияние локусов, соответствующих критерию полногеномной значимости и ранее выявленных у пациентов с биполярным расстройством и шизофренией, на развитие исследуемых психических заболеваний; кроме того, проводился анализ риска развития полигенных заболеваний с целью изучения влияния на указанные психические заболевания более широкого набора распространенных генных полиморфизмов. Был проведен анализ сигнальных каскадов с целью выявления биологических связей, лежащих в основе общих генетических механизмов развития всех пяти заболеваний. Также в посмертных образцах ткани головного мозга был проведен анализ представленности экспрессивных локусов количественных признаков (eQTL) с целью выявления того, насколько широко среди ОНП, связанных с возникновением исследуемых психических расстройств, представлены ОНП регуляторных областей. В результате первичного анализа были выявлены ОНП в четырех локусах, превышающие уровень полногеномной значимости ($p < 5 \times 10^{-8}$): на участках хромосом 3p21 и 10q24, а также в генах, кодирующих две субъединицы потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа (CACNA1C и CACNB2). Анализ отобранных моделей подтвердил влияние данных локусов на развитие нескольких заболеваний. Локусы, которые ранее считались связанными с биполярным расстройством или шизофренией, имели различную диагностическую специфичность. Были выявлены связи между оценками риска развития полигенных заболеваний и исследуемыми расстройствами,

особенно возникающими во взрослом возрасте. Анализ сигнальных каскадов подтвердил, что гены, регулирующие работу кальциевых каналов, участвуют в развитии всех пяти заболеваний. Наконец, анализ посмертных образцов ткани головного мозга выявил, что среди ОНП, связанных с развитием исследуемых психических расстройств, были широко представлены маркеры eQTL. Результаты исследования свидетельствуют о наличии связей между отдельными ОНП и рядом психических заболеваний, возникающих во взрослом или детском возрасте. В частности, вариации генов, отвечающих за работу кальциевых каналов, по-видимому, оказывают плейотропное действие, обуславливающее возникновение разных психических расстройств. Полученные данные могут быть использованы для перехода от описательной системы психиатрических синдромов к созданию нозологической классификации психических заболеваний с учетом причины их возникновения. Кроме этого исследователи из Университета психиатрии имени Марка Планка в Мюнхене (Max Planck Institute of Psychiatry in Munich) установили, что психические травмы, перенесенные в детском возрасте, ведут к изменению регуляции процесса метилирования ДНК, нарушая, таким образом, механизм выработки гормонов стресса. Лица с травматическим опытом, полученным в детском возрасте, значительно более склонны к развитию депрессивных и тревожных расстройств в течение дальнейшей жизни. При анализе ДНК 2000 афроамериканцев, неоднократно переживавших серьезные травматические события в детстве и во взрослом возрасте, было отмечено, что развитие посттравматического стрессового расстройства среди данных пациентов было связано с наличием у них специфического подтипа гена FKBP5. Он обуславливает эффективность ответа организма на стрессовые раздражители и регулирует всю систему стрессовых гормонов. Сильное стрессовое событие, произошедшее в детском возрасте, приводит к эпигенетическому изменению структуры данного гена и искажению регуляции стрессовых гормонов. Однако, эпигенетическое изменение ДНК происходит не у всех перенесших серьезную детскую травму лиц, а только у тех, кто имеет особую генетическую предрасположенность к возникновению нарушений в гене FKBP5. Настоящее ис-

следование способствует более полному пониманию механизмов возникновения психиатрических заболеваний, а также осознанию различий между врожденными и приобретенными факторами, приводящими к этой патологии. Предполагается, что результаты данного исследования помогут психиатрам правильно подбирать терапию для пациентов, переживших сильную стрессовую ситуацию в детском возрасте [10,13].

С. Reitz с соавт., проведя метаанализ данных полученных при обследовании афроамериканцев, установили, что болезнь Альцгеймера была значительно связана однонуклеотидными полиморфизмами в ABCA7 и в других генах, которые были ассоциированы с болезнью Альцгеймера у европейцев. E. Majoune с соавт. также в своих исследованиях подтвердил связь с генами такой неврологической патологии, как боковой амиотрофический склероз (БАС) [11, 12].

Удалось установить связь между мутациями генов, связанных с пролонгацией интервала QT и ранее необъясненными случаями внутриутробной гибели плода. Внутриутробная гибель плода встречается в каждой 160-й беременности. При этом 25-40% случаев внутриутробной гибели не могут быть объяснены такими факторами как хромосомные нарушения, инфекционное поражение плода, фетоплацентарная недостаточность или сопутствующие заболевания матери. Недавнее исследование, проведенное сотрудниками клиники Майо (Mayo Clinic), объяснило некоторые из внутриутробных смертей, ранее считавшихся идиопатическими, мутациями в генах ответственных за функцию ионных каналов клеток и связанных с пролонгацией интервала QT. Для оценки влияния мутаций генов связанных с синдромом пролонгации интервала QT на внутриутробную гибель плода исследователями был проведен анализ генетического материала полученного от 91 плода погибшего внутриутробно от неустановленных факторов. Средний гестационный возраст к моменту внутриутробной гибели плодов составлял 26,3 недели. Применение метода жидкостной хроматографии показало, что три специфических миссенс мутации генов KCNQ₁ и KCNQ₂, связанные с синдромом пролонгированного интервала QT присутствовали у трех исследуемых плодов. Таким образом, частота данных мутаций среди внутриутробно погибших

плодов составила 3,3%. При этом частота гетерозиготности по данным мутациям в общей популяции составляет 0,05%. Кроме этого исследователями было обнаружено 5 редких мутаций гена SCN_{5A}, предположительно вызывающих полиаритмические нарушения в работе сердца. Мутации, связанные с синдромом пролонгированного QT, также регистрируются у 10% скончавшихся от синдрома внезапной младенческой смерти детей. Столь значительная разница в частоте встречаемости синдрома пролонгированного интервала QT среди внутриутробно погибших плодов, детей с синдромом внезапной младенческой смерти и взрослой популяции указывает на необходимость скрининга беременных на наличие определенных мутаций [8].

Каждый человек является носителем примерно 400 генетических вариантов, представляющих собой потенциальную угрозу здоровью, и 2-х вариантов, непосредственно ассоциированных с заболеваниями. Исследователи университета Кардифа и института Санджера в Кембридже установили, что каждый здоровый человек является носителем примерно 400 нуклеотидных полиморфизмов, представляющих собой потенциальную угрозу здоровью, и 2 нуклеотидных полиморфизмов, непосредственно ассоциированных с заболеваниями. Они продемонстрировали, что у 1 из каждых 10 участников исследования, как результат носительства таких нуклеотидных полиморфизмов, может развиться генетическое заболевание. Уже не первое десятилетие специалистам известно, что геном каждого человека содержит патологичные варианты ДНК, практически не оказывающие влияния на состояние здоровья. Авторы впервые провели количественную оценку содержания таких вариантов в геномах здоровых людей. Для этого они сопоставили информацию, содержащуюся в двух базах данных: полногеномных последовательностях ДНК 179 участников пилотного проекта «1000 геномов», с малой степенью вероятности, имевших какие-либо явные проявления генетических болезней на момент забора образцов для анализа ДНК; и подробного каталога ассоциированных с болезнями мутаций человека, описанных в научной литературе. Скорее всего, цифра 400 будет увеличиваться по мере повышения эффективности методов изучения однонуклеотидных по-

лиморфизмов. Проведение подобных работ поднимает этические вопросы, связанные с анонимностью участия в генетических исследованиях и случайных находок. Во многих случаях патологические или поврежденные гены представляли собой «рецессивные» генетические варианты, которые, в комбинации с нормальной копией гена, не оказывают никакого влияния на состояние здоровья их носителя. Губительные эффекты рецессивных генетических вариантов проявляются только при наличии двух патологических вариантов генов – по одному на каждой из пары хромосом. Однако, как оказалось, 1 из каждых 10 участников исследования являлся носителем двух рецессивных патологически измененных копий одного и того же гена, либо доминантного патологического генетического варианта (доминантными называют генетические варианты, способные вызывать симптомы заболевания при наличии в геноме даже одной копии). Клинические проявления генетических заболеваний у этих людей были либо слабовыраженными, либо полностью отсутствовали. Исследователи предположили, что в последнем случае клинические симптомы могут появляться на более поздних этапах жизни. По словам авторов, результаты их работы сделали очевидным тот факт, что даже в организмах нормальных здоровых людей многие белки могут быть представлены аномальными или даже полностью инактивированными формами, без какого-либо заметного ущерба для здоровья. Прогнозировать клинические последствия наличия того или иного нуклеотидного полиморфизма в каждом конкретном случае исключительно сложно. Единственным способом облегчения этой задачи является дальнейшее развитие баз данных, содержащих информацию об ассоциированных с различными заболеваниями генетических вариантах. Такие базы данных начали появляться в течение двух последних десятилетий, однако работа по их созданию еще далека от завершения. Патологические генетические варианты в целом встречаются достаточно редко и во многих популяциях их поиск до сих пор практически не проводился. Использованный в данном исследовании генетический материал был собран анонимно, поэтому участники не могут получить никакой информации о рисках развития у них определенных генетических

патологий. Подобные ситуации вызывают у исследователей все большее беспокойство из-за своей этической неоднозначности [18].

В результате реализации проекта многонационального консорциума исследователей «1000 геномов» было определено стандартное распределение однонуклеотидных полиморфизмов. В рамках этой работы были секвенированы геномы 1092 представителей 14 различных популяций. Конечной целью этого пятилетнего исследования было предоставление биологам и практикующим врачам информации, которая поможет разобраться в нормальном спектре нуклеотидных полиморфизмов, составляющих человеческий геном. Это, в свою очередь, позволит интерпретировать содержащуюся в геноме информацию в более широком контексте. Проанализированные популяции были выбраны на основе данных об их миграционной истории и генетической взаимосвязи друг с другом. В каждой популяции случайным образом выбирались здоровые доноры, не состоящие в родственных связях. Из собранных образцов крови были выделены клетки, из которых вырастили клеточные линии, пригодные для бесконечного хранения и размножения. ДНК выделенных клеток была секвенирована, а полученные данные внесены в общедоступные базы данных. После публикации в 2003 году последовательности первого секвенированного человеческого генома специалистам стало ясно, что, вопреки традиционным представлениям, 98,5% генетического материала человека не кодирует белки. В настоящее время ученым известны функции ряда некодирующих регионов генома, однако большая часть генетической последовательности до сих пор остается загадкой. Существуют основания предполагать, что, по крайней мере, часть генетического материала ответственна за вариабельность предрасположенности к заболеваниям и их распространенности. Нуклеотидные полиморфизмы, выявленные у представителей проанализированных популяций, разделили на категории в зависимости от частоты встречаемости. Варианты, выявляемые более чем в 5% образцов, считались распространенными, в 0,5-5% образцов – малораспространенными, а менее чем в 0,5% образцов – редкими. 14 проанализированных популяций поделили на 4 группы: европейского, африканского, восточноазиатского и американского происхождения.

Как и ожидали исследователи, большая часть распространенных вариантов уже была идентифицирована в рамках более ранних работ, при этом частота их встречаемости мало варьировалась в зависимости от происхождения группы. Напротив, 58% малораспространенных и 87% редких вариантов было описано впервые. В некоторых случаях редкие варианты встречались в какой-то конкретной популяции в два раза чаще, чем в более обширной группе, включающей эту популяцию. В различных популяциях также выявлялись разные количества редких вариантов, самое большое разнообразие которых было характерно для испанской, финской и афроамериканской популяций. Совершенной неожиданностью оказалось то, что в отношении редких вариантов, здоровые участники исследования являлись носителями от 130 до 400 вариантов, меняющих структуру белковых молекул; 10-20 вариантов, лишаящих кодируемые ими белки способности выполнять присущие им функции; 2-5 вариантов, нарушающих функции белков; и 1-2 вариантов, ассоциированных со злокачественными опухолями. Это означает, что здоровые люди, независимо от этнического происхождения, являются носителями примерно одинакового количества редких опасных для здоровья генетических вариантов.

По словам одного из руководителей исследования, профессора Аравинда Чакраварти (Aravinda Chakravarti) из университета Джона Хопкинса, существует целый ряд факторов, обеспечивающих выживание людей, несмотря на наличие в их геномах такого большого количества ошибок. Одним из механизмов является то, что, несмотря на наличие двух вариантов каждого гена, для нормальной жизнедеятельности организму достаточно одного нормального варианта гена. Еще одним фактором является наличие в других регионах генома «резервных» генов, способных в некоторых случаях компенсировать последствия нефункциональности того или иного белка. Первая фаза проекта «1000 геномов» завершилась в 2008 году. Она была запланирована как предварительное изучение части геномов, секвенированных для второй фазы проекта, и продемонстрировала целесообразность поиска генетических маркеров разных заболеваний. В рамках финальной фазы проекта планируется секвенировать геномы еще 1500 человек из

11 неохваченных ранее популяций. В проекте уже приняло участие более 100 ученых из 111 исследовательских учреждений всего мира [6].

В результате проведенной работы по исследованию генома человека и на основании полученных результатов закономерно следует вывод о том, что однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphism) представляют собой причины подавляющего большинства неинфекционных заболеваний, а также заболеваний не связанных с травмами и отравлениями, то есть кроме тех заболеваний, где причина очевидна. Ну и, конечно же, становится очевидной роль условий, при профилактике (предупреждении) которых можно с оптимизмом утверждать, что заболевания можно избежать.

Такое заключение позволяет E.T. Juengst, M.A. Flatt, R.A. Settersten сделать следующий вывод о том, что генетическая медицина может заставить пациентов изменить образ жизни. Возможно, что пациенты станут более ответственно относиться к собственному здоровью. Внедрение генетической медицины может кардинально изменить общепринятый подход к лечению. Ее широкое распространение приведет к тому, что пациенты будут способны самостоятельно следить за собственным здоровьем. Генодиагностика позволяет оценить фармакогеномную информацию — реакцию организма пациента на ту или иную терапию, также генетическую восприимчивость, показывающую вероятность, с которой пациент подвержен заболеванию. Странники геномной медицины — от частных исследовательских центров до Национального института здравоохранения — заинтересованы в донесении этой информации до пациентов. Хотя вопрос о том, каким образом результаты генодиагностики могут повлиять на пациента и его отношение к собственному здоровью, остается открытым. Фармакогеномная информация может заставить людей более внимательно следовать указаниям врача, так как результаты молекулярного анализа могут сделать назначения более точными и авторитетными. Генетическая медицина позволяет выявить существенно большее количество рисков для пациента, что является ключевым при лечении заболеваний и общей оценке состояния здоровья. Сами же пациенты получают значительно меньше возможностей влиять на свое здоровье и способы лечения. Пре-

имущества исследования генетической восприимчивости могут быть также истолкованы неверно. Сейчас с использованием геномных данных можно лишь рассчитать риск развития того или иного заболевания для группы людей. Нередко деление на группы происходит по этническому или расовому признаку, что не позволяет определить вероятность развития заболевания у конкретного пациента, входящего в группу риска. Также отметим, что развитие болезни нередко определяется образом жизни человека. Врач лишь указывает на возможные риски, в то время как большая часть ответственности за возникновение болезни лежит на пациенте. Таким образом, использование данных генотерапии в медицинской практике, ведет к «передаче полномочий» от врача пациенту. Эксперты отмечают, что

необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, станут ли данные генодиагностики стимулом к тому, чтобы пациенты вели более здоровый образ жизни [9].

Заключение

Современные достижения генетики позволяют считать однонуклеотидные полиморфизмы причиной всех заболеваний, кроме инфекционных, а также кроме тех заболеваний, которые вызваны очевидными причинами (травмы, отравления и т.п.). Не ясным остается происхождение таких причин (single nucleotide polymorphism). То ли этот однонуклеотидный полиморфизм достался индивидууму от родителей, то есть, носит врожденный характер, то ли он появился в процессе жизни индивидуума, то есть, носит приобретенный характер. Для того чтобы это выяснить, необходимо провести исследова-

ния по выявлению определенно-го однонуклеотидного полиморфизма в геноме одновременно в больной и здоровой клетке пораженного органа человека при установленной патологии, например, при пищеводе Барретта или раке молочной железы. Если такие нуклеотидные полиморфизмы будут выявлены в патологических клетках и еще в нормальных клетках больного органа, а также в нормальных клетках других органов и тканей данного индивидуума, то ясно, что причина, т.е. нуклеотидный полиморфизм, передан по наследству (врожденный). Если нуклеотидный полиморфизм выявляется только в пораженных клетках больного органа и при этом в других клетках данного индивидуума не выявляется, то нуклеотидный полиморфизм носит приобретенный характер.

Литература

1. Адо А.Д. Общее учение о болезни в кн. Патологическая физиология. Под ред. А.Д. Адо и Л.М. Ишимовой. – М.: Медицина, 1973. – С. 19.
2. Давыдовский И.В. Проблема причинности в медицине (этиология). – М.: Госиздательство медицинской литературы, 1962. – С. 176.
3. Котелевец С.М. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. Приложение №5. – 1998. – Т. 8, № 5. – С. 307.
4. Лапшин А.В. Влияние генетических полиморфизмов гена IL28B на эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С / А.В. Лапшин, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин с соавт. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – Т. 23, № 1. – С. 28-29.
5. Петров И.Р. и Кулагин В.К. Общая этиология и общий патогенез в кн. Руководство по патологической физиологии / под ред. Н.Н. Сиротинина. – М.: Медицина, 1966. – Т.1. – С. 52-60.
6. Abecasis G.R. (1000 Genomes Project Consortium). An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes / G.R. Abecasis, A. Auton, L.D. Brooks, et al. // Nature. – 2012. – Vol. 491 (7422). – P. 56-65.
7. Cipriano R. FAM83B mediates EGFR- and RAS-driven oncogenic transformation / R.Cipriano, J. Graham, K.L. Miskimen et al. // J Clin. Invest. – 2012. – Vol. 122, № 9. – P. 3197-210.
8. Crotti L Long QT syndrome-associated mutations in intrauterine fetal death / L. Crotti, D.J. Tester, W.M. White et al. // JAMA. – 2013. – Vol. 309, № 14. – P. 1473-82.
9. Juengst E.T. Personalized genomic medicine and the rhetoric of empowerment / E.T. Juengst, M.A. Flatt, R.A. Settersten [et al.] // Hastings Cent Rep. – 2012. – Vol. 42, № 5. – P. 34-40.
10. Klengel T. Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions / T. Klengel, D. Mehta, C. Anacker [et al.] // Nat Neurosci. – 2013. – Vol. 16, № 1. – P. 33-41.
11. Majounie E. Frequency of the C9orf72 hexanucleotide repeat expansion in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a cross-sectional study / E. Majounie, A.E. Renton, K. Mok et al. // Lancet Neurol. – 2012. – Vol. 11, № 4. – P. 323-30.
12. Reitz C. Variants in the ATP-Binding Cassette Transporter (ABCA7), Apolipoprotein E ε4, and the Risk of Late-Onset Alzheimer Disease in African Americans / C. Reitz, G. Jun, A. Naj, R. Mayeux et al. // JAMA. – 2013. – Vol. 309, № 14. – P. 1483-1492.
13. Smoller J.W. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis / J.W. Smoller, N. Craddock, K. Kendler et al. // The Lancet. – 2013. – Vol. 381 (9875). – P. 1371-9.
14. Snitkin E.S. Tracking a Hospital Outbreak of Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae with Whole-Genome Sequencing / E.S. Snitkin, A.M. Zelazny, P.J Thomas et al. // Sci. Transl. Med. – 2012. DOI: 10.1126/scitranslmed.3004129.
15. Su Z. Common variants at the MHC locus and at chromosome 16q24.1 predispose to Barrett's esophagus / Z. Su, L.J. Gay, A. Strange et al. // Nat Genet. – 2012. – Vol. 44, № 10. – P. 1131-6.
16. Traylor M. Genetic risk factors for ischaemic stroke and its subtypes (the METASTROKE collaboration): a meta-analysis of genome-wide association studies / M. Traylor, M. Farrall, E.G. Holliday et al. // Lancet Neurol. – 2012. – Vol. 11, №11. – P. 951-62.
17. Vithana E.N. Genome-wide association analyses identify three susceptibility loci for primary angle closure glaucoma / E.N. Vithana, C.C. Khor, C. Qiao et al. // Nat Genet. – 2012. – Vol. 44, № 10. – P. 1142-6.
18. Xue Y. Deleterious- and disease-allele prevalence in healthy individuals: insights from current predictions, mutation databases, and population-scale resequencing / Y. Xue, Y. Chen, Q. Ayub et al. // Am J Hum Genet. – 2012. – Vol. 91, № 6. – P. 1022-32.
19. Zeggini E. et al. Identification of new susceptibility loci for osteoarthritis (arcOGEN): a genome-wide association study / E. Zeggini et al. // The Lancet. – 2012. – Vol. 380 (9844). – P. 815-23.

УДК 616.34-008.314.4:577.181.5

**М.А. ОСАДЧУК¹, М.М. ОСАДЧУК²,
К.С. СОЛОДЕНКОВА¹**

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

²Городская поликлиника № 109 ДЗ г. Москвы

Антибиотико-ассоциированная диарея как клиническая проблема

Проведен анализ опубликованных работ, посвященных патофизиологическим и клиническим особенностям антибиотикоассоциированной диареи. Опубликованные в литературе работы демонстрируют высокую частоту развития, вариабельность клинической картины и трудности ведения больных с данной патологией. Представлены современные клинические рекомендации, представленные Американской коллегией гастроэнтерологов.

Ключевые слова: антибиотикоассоциированная диарея, *Clostridium difficile*, диагностика, лечение.

**M.A. OSADCHUK¹, M.M. OSADCHUK²,
K.S. SOLODENKOVA¹**

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

²City polyclinic № 109 DH, Moscow

Antibiotic-associated diarrhea as a clinical problem

The analysis of the published works devoted to pathophysiological and clinical features of Antibiotic-associated diarrhea is carried out. The works published in literature show the high frequency of development, variability of a clinical picture and difficulty of maintaining patients with this pathology. The modern clinical recommendations offered by the American College of Gastroenterology are submitted.

Key words: antibiotic-associated diarrhea, *clostridium difficile*, diagnosis, treatment.

Контактное лицо:

Осадчук Михаил Алексеевич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, e-mail: osadchuk.mikhail.@yandex.ru

Антибиотикоассоциированная диарея (ААД) на современном этапе знаний определяется как не связанная с другими причинами диарея (не менее трех эпизодов неоформленного стула в течение двух последовательных дней и более), развившаяся в связи с терапией антибактериальными препаратами.

Частота возникновения ААД колеблется в зависимости от фармакологической группы антимикробных средств, фармакокинетических особенностей отдельных препаратов и в меньшей степени — от формы их введения. Так, по данным J.G. Bartlett, лечение ампициллином сопровождается диареей в 5-10% случаев, амоксициллином — в 10-25% случаев, цефексимом — до 15-20%, в то время как лечение другими цефалоспоридами, фторхинолонами, макролидами и тетрациклинами приводит к развитию диареи лишь в 2-5% случаев [2].

По данным опросов практикующих врачей и их пациентов, получавших антибиотики в ходе амбулаторного лечения, частота этой патологии в реальной клинической практике достигает 37%. Из этого следует, что в Германии, где частота назначения антибактериальной терапии составляет 42 миллиона случаев в год, ожидаемое количество эпизодов ААД оценивается в 13 миллионов в год [15]. Заниженные показатели распространенности ААД в общей популяции объясняются толерантным отношением врачей и пациентов к этому феномену, особенно в случае легкой или умеренной по тяжести диареи.

В таблице 1 представлены данные по влиянию различных противомикробных средств на частоту возникновения ААД [1, 15, 17].

Классификация. По МКБ-10 ААД относят к K91.8 — «Другие нарушения органов пищеварения после медицинских процедур, не

классифицированные в других рубриках (в том числе антибиотикоассоциированная диарея)». Что касается терминологических особенностей для обозначения клинических форм ААД, то в последние годы общепринятым стало разделение ААД на ААД без признаков колита, антибиотикоассоциированный колит (ААК) и псевдомембранозный колит (ПМК). В свою очередь, ААД, вызванная *Clostridium difficile*, может быть разделена на диарею без колита, колит без псевдомембран, псевдомембранозный колит и фульминантный колит.

Классификация различных форм ААД представлена в таблице 2.

Clostridium difficile является причиной развития ААД в 10-25% случаев и причиной ПМК в 95% случаев. За последнее десятилетие значительно возросла заболеваемость ААД, вызванной клостридиальной инфекцией, и участились случаи тяжелого те-

Таблица 1.
Потенциальный риск развития ААД и ААК при использовании различных антибактериальных препаратов

Вид антибиотика	Риск развития ААД			Риск развития ААК		
	умеренный	высокий	очень высокий	умеренный	высокий	очень высокий
Клиндамицин		•				•
Цефалоспорины			•		•	
Аминопенициллины		•				•
Макролиды		•		•		
Хинолоны		•			•	
Тетрациклины	•			•		
Пенициллины	•			•		
Триметоприм/ сульфаметоксазол	•			•		
Сульфаниламиды	•			•		
Рифампицин	•			•		
Метронидазол	•			•		

чения болезни с летальным исходом. Эпидемиологические исследования, проведенные в США и Канаде, продемонстрировали, что заболеваемость этой патологией с 1996 по 2003 гг. возросла в 2 раза, а смертность от всех причин за 30-дневный период среди данной категории больных увеличилась почти в 3 раза (с 4,7 до 13,8%). Кроме того, отмечены вспышки внутригоспитальной инфекции, вызванной *Clostridium difficile*, в том числе, наиболее вирулентным штаммом BI/NAPI, с которым связывают более тяжелое течение колита.

В 1997 году были опубликованы клинические рекомендации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи и колита, разработанные Американской коллегией гастроэнтерологов [9]. В последующем были предложены новые рекомендации и дополнения по предупреждению, наблюдению, диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи и колита, вызванной новыми, более вирулентными штаммами этого микроба [13]. Аналогичные рекомендации предложены национальными сообществами Европейской стран. В 2009 году Европейское общество клинических микробиологов и инфекционистов

опубликовало свои рекомендации по лечению инфекции *Clostridium difficile*, в которых в краткой форме представлены основные критерии диагноза инфекции *Clostridium difficile*, даны критерии оценки тяжести и прогнозирования течения заболевания, а также критерии оценки эффективности лечения. Наряду с этим, представлен анализ современных подходов к лечению инфекции *Clostridium difficile* с детализацией наиболее важных клинических аспектов фармако-терапии этой патологии [3, 4]. В 2010 году Американским обществом эпидемиологов совместно с Американским обществом инфекционистов разработаны и предложены свои практические рекомендации по тактике ведения пациентов с инфекцией *Clostridium difficile* [8].

Характеристика возбудителя *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи и колита. Впервые описанная в 1935 году Hall I. и O'Toole E. [10]. *Clostridium difficile* относится к облигатным анаэробам, является грамположительной спорообразующей бациллой с фекально-оральным путем передачи. Этот патоген продуцирует два цитотоксина: А и В, действие которых во многом определяет клиническую картину заболевания. Токсин А ослабляет

связь между эпителиоцитами слизистой оболочки толстой кишки, что позволяет токсину В проникать между эпителиальными клетками и запускать каскад воспалительных реакций, включающих продукцию деструктивных агентов, приводящих к тяжелому тканевому повреждению. Этот возбудитель был идентифицирован как этиологический фактор антибиотикоассоциированного ПМК лишь в 1978 году. После воздействия антибиотиков, нарушающих нормальную кишечную флору, кислотоустойчивые споры *Clostridium difficile*, попавшие в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), не подавляются антагонистическими микроорганизмами, а прорастают в вегетативные формы, продуцирующие экзотоксины — факторы А и В. При ахлоргидрии инфекция может передаваться при попадании вегетативных форм *Clostridium difficile*.

Недавно был описан новый штамм *Clostridium difficile* BI/NAPI, который продемонстрировал 16-23 кратное усиление продукции токсинов А и В по сравнению с прежними штаммами и при инфицировании которым отмечается более тяжелое течение болезни. Указанный штамм способен продуцировать бинарный токсин, патогенетическая роль которого пока остается

Таблица 2.
Классификация ААД

ААД не связанная с <i>Clostridium difficile</i>	<i>Clostridium difficile</i> -ассоциированная диарея
<p>ААД без признаков колита («Mild illness» - умеренное недомогание)</p> <p>Антибиотикоассоциированный колит (сегментарный геморрагический колит)</p> <p>Псевдомембранозный колит</p>	<p>Диарея без колита</p> <p>Колит без псевдомембран</p> <p>Псевдомембранозный колит</p> <p>Фульминантный колит</p>

Таблица 3.
Критерии тяжести *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи/колита

Легкое течение:	диарея до 5-7 раз в сутки, умеренная боль в животе, отсутствие лихорадки, отсутствие лейкоцитоза
Средне-тяжелое течение:	диарея 10-15 раз в сутки, боль в животе, лихорадка <38,5°C, умеренная дегидратация, умеренный лейкоцитоз
Тяжелое течение ААК или ПМК:	гектическая лихорадка ≥38,5°C, тяжелый интоксикационный синдром, гемодинамические нарушения (включая признаки инфекционного шока), признаки перитонита (включая ослабление кишечечных шумов, напряжение передней брюшной стенки), признаки кишечной непроходимости (включая рвоту, отсутствие стула), выраженный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение уровня сывороточного креатинина, повышение уровня лактата, наличие псевдомембран (эндоскопически), признаки токсического мегаколона, утолщение стенок кишечника, гипоальбуминемия, признаки асцита, выраженная дегидратация, электролитные нарушения

неизученной. Особенностью этого штамма является его высокая резистентность к фторхинолонам, в связи с этим терапия фторхинолонами рассматривается как ведущий фактор риска при оценке вероятности развития ААД, вызванной *Clostridium difficile* BI/NAPI [7, 18].

Патоморфология пораженной *Clostridium difficile* ободочной кишки варьирует от небольшой гиперемии слизистой до множественных участков изъязвления и формирования диффузных псевдомембран. Микроскопическая картина при образовании псевдомембран характеризуется эрозивно-язвенным поражением слизистой с нейтрофильной инфильтрацией, прикрытым псевдомембранами.

Клиническая картина ААД может варьировать от легкой проходящей диареи до тяжелых фекальных форм колита. Течение ААД зависит от вида возбудителя, характера антибактериальной терапии, ее длительности, применения комбинированной противомикробной терапии, возраста пациента, наличия иммунокомпрометированного статуса, коморбидных состояний, хирургических операций на органах ЖКТ, применения антисекреторных и антиперистальтических средств, зондового питания.

Кардинальным проявлением заболевания является диарея, которая обычно развивается на фоне приема антибиотиков, но может

появиться и значительно позже в течение 8 недель после их отмены. В большинстве случаев ААД манифестирует послаблением стула, минимальными признаками колита без общих симптомов. Частота стула не превышает 3-4 раз в день, отмечаются умеренные схваткообразные боли в животе, температура тела не повышается.

Пальпация живота может быть чувствительной, отмечается невыраженный метеоризм. Воспалительные изменения в крови не наблюдаются. При такой клинической картине, как правило, симптомы ААД полностью купируются после отмены антибиотиков и под влиянием антидиарейных средств, и пробиотиков. Как отмечалось ранее, диарея при данном клиническом варианте (ААД без колита) обусловлена нарушением состава и функции нормальной кишечной флоры без пролиферации патогенных микробов.

В противоположность этому типичная картина *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи и колита характеризуется профузной, с примесью слизи, зловонной диареей, сочетающейся со схваткообразными болями в животе и тенезмами. В редких случаях в кале присутствует кровь, чаще отмечается положительная проба на скрытую кровь и обнаруживаются лейкоциты в кале. Живот, как правило, мягкий, но имеется локальная чувствительность при пальпации ободочной кишки чаще в нисходящем отделе, усилены кишечные шумы. Общие проявления заболевания характерны для ААД, вызванной клостридиальной инфекцией, они включают в себя тошноту, рвоту, дегидратацию, умеренную лихорадку. Небольшой лейкоцитоз часто сопровождается клиническими симптомами, даже в отсутствие диареи. Колит, ограниченный правой половиной толстой кишки, проявляется локальной абдоминальной болью, лейкоцитозом, лихорадкой при умеренной или даже минимальной диарее.

В тяжелых случаях токсический мегаколон может возникнуть на

Таблица 4.
Сравнительная характеристика различных методов диагностики *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи/колита

Метод	Цель	Время, ч	Чувствительность, %	Специфичность, %	Достоинства	Недостатки
Цитопатогенный тест (ЦПТ) (на культуре клеток) <i>«Золотой стандарт»</i>	Токсин В	28–48	67–100	85–100	Высокая чувствительность. Возможно количественное определение путем титрования проб. Высокая чувствительность	Рекомендуется использовать в сочетании с бактериологическим исследованием
Реакция нейтрализации токсина (на культуре фибробластов)	Токсин В	28–48	–	–	Хорошие чувствительность и специфичность	Рекомендуется использовать в сочетании с ЦПТ
Латекс-агглютинация	Глутамат-дегидрогеназа	0,5	58–92	80–96	Быстрота получения результата исследования	Невысокие чувствительность и специфичность. Используется только для экспресс-диагностики
Иммуноферментный анализ (ИФА)	Токсин А или оба токсина А и В	2–4	63–99	75–100	Хорошие специфичность и чувствительность	Может потребоваться 2–3 кратное повторение исследования
Дот-иммуноблоттинг	Токсин А	0,5	–	–	–	–
Полимеразная цепная реакция (ПЦР)	Ген, кодирующий токсин В, ген, кодирующий токсин А, или оба гена	2–4	–	–	Хорошая чувствительность, высокая специфичность	–
Культуральный метод	Микроорганизм и его токсигенность <i>in vitro</i>	24–72	89–100	84–99	Хорошая чувствительность	Низкая специфичность в связи с высокой частотой носительства у госпитализированных пациентов, особенно получающих антибиотики
Эндоскопия	Диагностика ПМК	–	51	≈100	–	–

фоне урежения стула, что может быть ошибочно расценено как положительная динамика в течении диареи и колита. Нарастающие симптомы задержки газов, дистензии ободочной кишки, раздражения брюшины, лихорадки, наряду с появлением выпота в брюшной полости и в полости малого таза, ги-

поволением, высоким лейкоцитозом, гипоальбуминемией являются типичными проявлениями этого состояния. При рентгенологическом исследовании выявляется резкое расширение ободочной кишки, пневматоз кишечника. Компьютерная томография демонстрирует утолщение стенки толстой кишки,

облитерацию просвета, уплотнение окружающей кишку жировой ткани, асцит. Хирургическое лечение, показанное в этом случае, сопровождается тяжелыми осложнениями и высокой летальностью.

Регистрируемые в последние годы внутрибольничные вспышки инфекции *Clostridium difficile*, свя-

Таблица 5.
Эффективность различных схем этиотропной терапии

Препарат	Режим назначения	Эффективность, %	Частота рецидивов, %
Метронидазол	250 мг 4 раза в сутки или 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней	94–95	5–16
Ванкомицин	125 мг 4 раза в сутки в течение 7 дней или 500 мг 4 раза в сутки в течение 10 дней	86–100	15–33
Бацитрацин	20 000–25 000 ЕД 4 раза в сутки в течение 7–10 дней	76–80	42
Тейкопланин	100–400 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней	96–98	8
Фузидиевая кислота	500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней	93	28

заны с V1/NAP1–штаммом и характеризуются более тяжелым течением процесса. Симптомы обычно возникают на 5-10 день от начала лечения антибиотиками, хотя описаны случаи появления симптомов на второй день терапии, а также в поздние сроки — до 10 недель после прекращения антибактериальной терапии.

Легкие формы *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи, характеризующиеся умеренными абдоминальными болями и диареей до 4 раз в сутки без общих симптомов и лабораторных сдвигов, не требуют специфического лечения метронидазолом или ванкомицином. Как правило, диарея разрешается после отмены антибиотиков и проведения симптоматического лечения. При легком течении *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи ее бывает трудно отличить от диареи, обусловленной прямыми побочными эффектами антибиотиков.

Более тяжелым вариантом является ***Clostridium difficile*-ассоциированный колит**, который может протекать в форме колита без псевдомембран либо ПМК. *Clostridium difficile*-ассоциированный колит без псевдомембран протекает по типу системного процесса с лихорадкой, интоксикацией, абдоминалгией, тошнотой, рвотой, с жидким водянистым стулом до 20 раз в сутки и признаками дегидратации. Псевдомембранозный колит манифестирует такими же симптомами, но при колоноскопии выявляются

псевдомембраны. При копроскопии обнаруживаются лейкоциты, эритроциты, обычно реакция на скрытую кровь положительна, иногда имеет место гематохезия.

Наиболее тяжелая форма *Clostridium difficile*-ассоциированного колита — **фульми-нантный колит** регистрируется в 2-3% случаев. Он ведет к таким серьезным осложнениям, как кишечная непроходимость, токсический мегаколон, перфорация ободочной кишки, перитонит, сепсис. При обследовании пациентов с фульминантным *Clostridium difficile*-ассоциированным колитом обращает на себя внимание выраженная абдоминальная боль, вздутие живота, обезвоживание, гипотония, высокая лихорадка, возбуждение либо угнетение сознания. Следует подчеркнуть, что токсин А обладает прямым токсическим эффектом на ЦНС, что определяет развитие тяжелой энцефалопатии у пациентов с псевдомембранозным колитом.

Симптомы раздражения брюшины и локальное напряжение мышц свидетельствуют о перфорации кишечника. Лабораторные сдвиги включают высокий лейкоцитоз (до 40 тысяч) и азотемию. Развитие токсического мегаколона и кишечной непроходимости сопровождается пародоксальным урежением стула. В редких случаях *Clostridium difficile*-ассоциированный колит протекает в форме острого абдоминального синдрома и токсического мегаколона без диареи.

В рекомендациях по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи/колита даны конкретные критерии для оценки тяжести этого состояния (табл. 3).

Нетипичные формы *Clostridium difficile*-ассоциированного колита включают: поражение тонкой кишки, энтеропатию с потерей белка, экстраинтестинальные проявления заболевания.

Диагностика. ААД, в том числе *Clostridium difficile*-ассоциированная диарея/колит, должны быть заподозрены у любого пациента с диареей, получавшего антибиотики в предшествующие 2 месяца. При анализе предполагаемого генеза ААД необходимо учитывать ведущие факторы риска *Clostridium difficile*-ассоциированного колита: вид и длительность противомикробной либо цитотоксической терапии, длительность госпитализации, возраст и иммунный статус пациента. Важным компонентом диагностики и дифференциальной диагностики является тщательная оценка особенностей клинической картины заболевания.

В дополнение к клиническим признакам должны быть оценены лабораторные тесты, подтверждающие клостридиальную инфекцию. Для *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи/колита характерны лейкоцитоз до 15000-16000/мм³, наблюдаемый у половины пациентов и более 30000 — у 25% пациентов, а также гипоальбуминемия и азотемиа.

Таблица 6.

Рекомендации по тактике ведения пациентов с различными формами <i>Clostridium difficile</i> -ассоциированной диареи/колита (Bauer et al., 2009)	
Следует избегать назначения антиперистальтических препаратов, опиатов.	
Необходимо стремиться использовать антибиотики, спектр действия которых не шире необходимого, а после получения результатов культурального исследования и тестов на чувствительность — своевременно заменять на антибиотики более узкого спектра действия.	
У пациентов с легким течением заболевания (частотой стула < 4 раза в день; отсутствием признаков тяжелого колита), когда очевидна связь появления диареи с приемом антибиотиков, достаточно отмены антибактериального препарата с последующим тщательным наблюдением и своевременным выявлением признаков клинического ухудшения.	
Своевременная колэктомия в случае: <ul style="list-style-type: none"> - перфорации кишки, - появления признаков системного воспаления, - ухудшения клинического состояния на фоне проводимой терапии с развитием токсического мегаколона и кишечной непроходимости. 	
Предпочтительно выполнение операции до развития признаков тяжелого колита (уровень сывороточного лактата менее 5,0 ммоль/л).	
Терапия первого эпизода и первого рецидива <i>Clostridium difficile</i>-ассоциированной диареи/колита	Если пероральная терапия возможна:
	<i>легкое и средне-тяжелое течение:</i>
	<i>тяжелое течение:</i>
	метронидазол в дозе 500 мг 3 раза/сут. (1,5 г/сут.) внутрь в течение 10 дней
	ванкомицин в дозе 125 мг 4 раза/сут. внутрь в течение 10 дней
	Если пероральная терапия невозможна:
Терапия повторных рецидивов <i>Clostridium difficile</i>-ассоциированной диареи/колита	<i>легкое и средне-тяжелое течение:</i>
	<i>тяжелое течение:</i>
	метронидазол в дозе 500 мг 3 раза/сут. внутривенно в течение 10 дней
	метронидазол в дозе 500 мг 3 раза/сут. внутривенно в течение 10 дней + ванкомицин в виде лечебных клизм 500 мг в 100 мл физиологического раствора каждые 4-12 часов и/или ванкомицин 500 мг 4 раза в день через назогастральный зонд.
Терапия повторных рецидивов <i>Clostridium difficile</i>-ассоциированной диареи/колита	Если пероральная терапия возможна:
	ванкомицин 125 мг 4 раза/сут. не менее 10 дней, снижение суточной дозы ванкомицина на 125 мг каждые 3 дня либо пульс-терапия ванкомицином в дозе 125 мг каждые 3 дня в течение 3 недель
	Если пероральная терапия невозможна:
	метронидазол в дозе 500 мг 3 раза/сут. внутривенно в течение 10-14 дней на фоне продолжения клизм с ванкомицином 500 мг в 100 мл физиологического раствора каждые 4-12 ч. и/или ванкомицина в дозе 500 мг 4 раза/сут. по зонду
* Во всех вышеуказанных случаях, пероральный прием ванкомицина может быть заменен на тейкопланин в дозе 100 мг 2 раза/сут.	

У пациентов с псевдомембранозным либо фульминантным колитом обнаруживаются изменения при рентгенологическом исследовании. Обзорная рентгенография брюшной полости может выявить признаки илеуса, перфорации кишки (свободный газ), пневматоз, признаки мегаколона. Компьютерная томография брюшной полости позволяет обнаружить изменения у 50% больных, наиболее частыми из которых являются сегментарное утолщение стенки кишки и асцит, реже обнаруживают облитерацию кишки либо ее перфорацию.

Важным диагностическим критерием *Clostridium difficile*-ассоциированного колита является обнаружение возбудителя в кале. Культуральное исследование кала рассматривается как наиболее точный метод идентификации возбудителя. Принцип этого метода заключается в том, что выявляется цитотоксическое действие В токсина на монослойной культуре клеток. Однако этот метод является затратным и трудоемким и редко используется в клинической практике. Наиболее применимым способом стало обнаружения возбудителя в кале путем идентификации токсина А иммуноферментным методом. Тест-системы для определения токсина А позволяют быстро и достаточно качественно провести диагностику *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи/колита с показателями специфичности и чувствительности 75 и 85% соответственно. Кроме того, предложены тест-системы для одновременного определения токсинов А и В, преимуществом которых является более точная иммунологическая диагностика инфекции, так как от 0,2 до 48% штаммов является А-токсин-негативными, но В-токсин-положительными

Эндоскопическая диагностика *Clostridium difficile*-ассоциированного колита представляет опасность из-за высокого риска перфорации кишки особенно при тяжелых формах поражения. Вместе с тем, при наличии псевдомембран, колоноскопия является методом верификации диагноза. Как правило, эндоскопия проводится при необходимости экстренного подтверждения диагноза, при илеусе, а также для исключения других жизнеугрожающих заболеваний кишечника. Обычно эндоскопическая картина *Clostridium difficile*-ассоциированного колита характеризуется неспецифическими признаками воспаления: отеком, гиперемией слизистой, потерей сосудистого рисунка.

Сравнительная характеристика различных методов диагностики *Clostridium difficile*-ассоциированной

диареи/колита представлена в таблице 4.

Лечение. Современные клинические рекомендации, предложенные Американской коллегией гастроэнтерологов (АКГ), четко регламентируют тактику ведения больных с ААД и *Clostridium difficile*-ассоциированным колитом. У значительного числа пациентов ААД протекает в легкой, самостоятельно разрешающейся форме, в связи с чем она не требует специфического лечения и купируется после отмены антибиотиков и/или проведения симптоматического лечения, включающего восполнение жидкости и электролитов. В тех случаях, когда заболевание протекает с явными признаками колита, возникает необходимость в проведении антибактериальной терапии, активной в отношении *Clostridium difficile* [7].

Хотя диагноз *Clostridium difficile*-ассоциированного колита должен быть подтвержден до начала специфического лечения, современные рекомендации АКГ допускают эмпирическое применение антимикробных средств при тяжелом течении заболевания и высокой вероятности диагноза псевдомембранозного колита. При наличии бессимптомного носительства *Clostridium difficile* специфического лечения не требуется, рекомендуется прекратить прием антибиотиков и не применять антиперистальтические и антисекреторные средства, способствующие развитию *Clostridium difficile*-ассоциированного колита.

Препаратом первого ряда для лечения *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи/колита легкой и средней тяжести является метронидазол. Метронидазол должен приниматься энтерально. Существует несколько схем назначения метронидазола: в дозе 500 мг 3 раза в день (суточная доза 1,5 г) или в дозе 250 мг 4 раза в день (суточная доза 1 г). Курс лечения составляет 10-14 дней. Эффективность лечения должна быть оценена через 3-5 суток.

Критерии эффективности проводимой терапии: уменьшение частоты стула, улучшение консистенции стула, улучшение общего состояния пациента, положительная динамика клинических и лабораторных показателей, отсутствие новых признаков прогрессирования болезни. В противном случае терапия рассматривается как неэффективная и должна корректироваться. Следует подчеркнуть, что после достижения клинического эффекта полная нормализация стула может потребовать нескольких недель и даже месяцев.

При плохой переносимости метронидазола, при беременности, тяже-

лом *Clostridium difficile*-ассоциированном колите препаратом выбора является ванкомицин.

Рандомизированные контролируемые исследования, проведенные 20-30 лет назад, демонстрировали сопоставимую эффективность метронидазола и ванкомицина в отношении *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи/колита при несколько большем числе рецидивов (12 против 7%) при применении ванкомицина. Однако исследования последних лет свидетельствуют о том, что терапия метронидазолом не так эффективна, как это отмечалось ранее. Так, по данным ряда клиник США, 10-дневный курс метронидазола оказался неэффективным у 22% больных, а частота рецидивов в течение 90 дней составила 28%. Лишь 50% пациентов, получавших метронидазол, соответствовали критериям излечения и не имели возврата симптомов в течение 3 месяцев. Обращает на себя внимание тот факт, что в группе пациентов с рецидивирующим течением *Clostridium difficile*-ассоциированного колита смертность от разных причин оказалась выше, чем у пациентов с излечением [16].

Курсовая терапия ванкомицином проводится в среднем в течение 10 дней (от 7 до 14 дней) в разовой дозе 125-500 мг 4 раза в сутки. Многие авторы отмечают, что эффективность невысоких (500 мг/сут.) и высоких доз (2 г/сут.) ванкомицина сравнима и нет необходимости в использовании высоких доз для повышения эффекта [14]. Особенностью фармакокинетики этого препарата при энтеральном применении является его высокая концентрация в полости кишечника в связи с низкой абсорбцией и всасываемостью. С этим связана и сравнительно хорошая переносимость ванкомицина при энтеральном применении.

Предикторами плохого ответа на антибактериальную терапию, прежде всего, на метронидазол, являются: возраст старше 65 лет, тяжелое основное и сопутствующие заболевания, иммунокомпрометированный статус пациента, гипоальбуминемия ниже 2,5 г/л, пребывание в условиях палаты интенсивной терапии, продолжение лечения основного заболевания другими антибиотиками.

В последние годы достаточно активно изучалась эффективность других противомикробных средств и препаратов, связывающих токсин, в лечении *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи. Было установлено, что бацитрацин обладает гораздо более низкой эффективностью по сравнению с общепринятыми средствами и рассматривается как пре-

парат резерва при невозможности применения метронидазола и ванкомицина. Терапевтический эффект тейкопланина сравним с таковым при использовании ванкомицина, поэтому тейкопланин рассматривается как вполне возможная альтернатива ванкомицину. В зарубежной литературе имеются немногочисленные сведения об эффективности фузидиевой кислоты, но опыт применения этого препарата недостаточен, и он не включен в рекомендации по лечению клостридиальной инфекции. Антипаразитарное средство нитазоксанид, которое нарушает метаболизм анаэробов и обеспечивает высокую концентрацию действующего вещества в ободочной кишке, продемонстрировал сходную с метронидазолом эффективность у пациентов с *Clostridium difficile*-ассоциированной диареей легкой и умеренной тяжести. В последние годы появилось достаточно много доказательств о том, что рифаксимин, производное рифамицина, обладает высокой активностью в отношении *Clostridium difficile*, включая токсигенные штаммы, вызывающие эпидемические вспышки. Этот препарат плохо всасывается в кишечнике, что обеспечивает его высокую концентрацию в зоне поражения и лимитирует побочные эффекты. Кроме того, в некоторых исследованиях не отмечено формирование резистентности возбудителя к этому препарату, что делает возможным применение рифаксимицина для лечения рецидивов клостридиальной инфекции. Сравнительная характеристика различных схем этиотропной терапии представлена в таблице 5 [1].

Наряду с противомикробными средствами предлагается использовать агенты, связывающие микробный токсин. К ним относятся ионообменные смолы — холестирамин и колестипол, обладающие способностью адсорбировать токсин В. Однако применение этих средств лимитировано умеренной тяжестью процесса, поскольку при тяжелом колите, ионообменные смолы снижают эффективность ванкомицина за счет адсорбции и связывания. Особую сложность представляет лечение пациентов, у которых применение энтеральных средств невозможно из-за тяжести состояния или по другим причинам. Современные рекомендации по лечению клостридиальной инфекции у этой категории больных предусматривают следующие мероприятия.

При нетяжелой *Clostridium difficile*-ассоциированной диарее/колите: в/в введение метронидазола 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней. При тяжелом течении колита: метрони-

дазол 500 мг 3 раза в день в/в + ванкомицин 500 мг 4 раза в день через назогастральный зонд, либо ванкомицин в виде лечебных клизм 500 мг в 100 мл физиологического раствора каждые 4-12 часов.

Хирургическое лечение

Показаниями к хирургическому лечению являются следующие осложнения *Clostridium difficile*-ассоциированного колита: перфорация ободочной кишки, прогрессирование системного воспаления с развитием токсического мегаколона и кишечной непроходимости, несмотря на адекватную антибактериальную терапию. В рекомендациях США 2010 года [9] не оговорены сроки, в которые надо выполнить колэктомия, но одним из критериев тяжести состояния пациента и возможности проведения оперативного лечения является уровень лактата в крови, который в предоперационный период не должен превышать 5,0 ммоль/л [9].

Ведение пациентов с рецидивирующим течением *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи/колита представляет собой очень трудную и пока нерешенную клиническую задачу. Рецидивы инфекции вполне ожидаемы, поскольку применяемые антибактериальные средства эффективны только в отношении вегетативных форм, в то время как споры *Clostridium difficile* после прекращения антибактериальной терапии прорастают в вегетативные формы, которые вновь продуцируют экзотоксины, повреждающие слизистую ободочной кишки. В этом случае речь идет о персистенции одного токсигенного штамма. Кроме того, возможно повторное заражение (реинфекция) пациента другими штаммами *Clostridium difficile*. Рецидивы обычно регистрируются через 2-8 недель после прекращения этиотропной терапии. При этом количество рецидивов может достигать 6 и более, с описанным в литературе рекордом — 20 рецидивов. К счастью, по мере развития рецидивов тяжесть заболевания не нарастает, а, напротив, несколько ослабевает.

Различные терапевтические подходы были апробированы с целью уменьшения вероятности развития рецидивов *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи/колита. Однако на настоящий момент нет такого метода, который может обеспечить полную эрадикацию возбудителя и предупредить возврат диареи. Частота рецидивов колеблется по разным данным от 15 до 55%, составляя в среднем 30%. Для уменьшения вероятности рецидива предложен метод постепенной отмены ванкомицина со снижением суточной дозы на 125-

750 мг в зависимости от стартовой дозы этого препарата. Другой способ предусматривает пульс-терапию ванкомицином в дозе 125-500 мг через день либо через 2 дня (каждый 2-й или 3-й день) в течение 3-4 недель.

При ретроспективном анализе разных режимов было установлено, что наилучшие результаты в плане предупреждения повторных рецидивов получены при использовании режима пульс-терапии ванкомицином (частота рецидивов — 14%), несколько худшими оказались результаты лечения с постепенным снижением дозы ванкомицина (31%), а при стандартном режиме лечения частота рецидивов достигала 54% [19].

Применение пробиотиков в комплексной терапии ААД многими авторами считается вполне оправданным, т.к. эти агенты способствуют восстановлению нормальной кишечной флоры и тем самым препятствуют прогрессированию клостридиальной инфекции [16]. Более того, имеются доказательства, что некоторые из них, в частности, *Saccharomyces boulardii* способствуют элиминации *Clostridium difficile*. Лечение пробиотиками без применения антибиотиков рекомендовано в легких случаях ААД, протекающей без признаков колита. При умеренной и тяжелой формах ААД, в том числе вызванной клостридией, пробиотики рассматриваются как дополнение к стандартной терапии *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи/колита.

Хорошие результаты в плане профилактики повторных рецидивов *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи/колита были получены при использовании препаратов *Saccharomyces boulardii*. Указанный пробиотик в дозе 500 мг 2 раза в день назначали пациентам за 4 дня до предполагаемой отмены метронидазола либо ванкомицина, курс лечения составлял 4 недели. При такой схеме лечения частота повторных рецидивов снизилась на 50% по сравнению с группой больных, получавших плацебо. Механизм терапевтического эффекта *Saccharomyces boulardii* может быть связан не только с антагонистическим действием этой культуры на клостридии, но и с тем, что продуцируемые *Saccharomyces boulardii* протеазы способны предупреждать связывание клостридиальных токсинов со слизистой кишечника [5, 11]. Тем не менее, современные стандарты ведения больных с *Clostridium difficile*-ассоциированной диареей/колита не рассматривают пробиотики как основной метод лечения и не включают их в рекомендованные схемы лечения этой патологии.

Важными регламентирующими условиями выбора тактики лечения и вида антибиотика в каждом конкретном случае являются тяжесть колита, невозможность применения энтеральных средств, развитие фатальных осложнений. Рекомендации по тактике ведения пациентов с различными формами *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи/колита представлены в табл.6.

Профилактика ААД. Поскольку воздействие антибиотиков является основным фактором риска ААД, рациональное применение противомикробных средств рассматривается как наиболее важный аспект профилактики ААД, в том числе, *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи/колита. Установлено, что ограничение использования цефалоспоринов и клиндамицина приводило к уменьшению внутрибольничных вспышек инфекции, вызванной *Clostridium difficile*. Растущий объем литературы демонстрирует снижение риска развития инфекции при использовании статинов. Статины, обладая плейотропными свойствами, могут обеспечивать защиту от *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи/колита [6].

Не менее важным методом в профилактике *Clostridium difficile*-ассоци-

ированной диареи/колита является предупреждение распространения этого возбудителя в условиях стационара. С этой целью необходимо тщательное соблюдение санитарно-гигиенических мер со стороны медицинского персонала, изоляция пациентов с диареей, своевременная диагностика *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи/колита и адекватное лечение инфицированных пациентов. Что касается методов личной профилактики, то наиболее эффективным способом является обычное мытье рук с мылом для удаления спор с поверхности кожи, в то время как обработка рук спиртом не обеспечивает удаление спор.

Прогноз зависит от степени тяжести *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи/колита, характера течения, наличия осложнений. При легком и средне-тяжелом течении — прогноз благоприятный. Лихорадка обычно исчезает в течение 1-2 сут., а диарея купируется через 5-7 дней от начала этиотропной терапии. При отсутствии серьезных осложнений (перфорация кишки, кишечная непроходимость, токсический мегаколон), практически все пациенты отвечают на проводимое лечение. К неблагоприятным прогностическим факторам относят-

ся: кишечная непроходимость, псевдомембранозный колит, почечная недостаточность.

Таким образом, ААД и, прежде всего, *Clostridium difficile*-ассоциированная диарея, остается важной проблемой современного здравоохранения. Появление новых, более вирулентных и резистентных к антибиотикам штаммов *Clostridium difficile* делают данную проблему еще актуальней, т.к. эта инфекция ответственна за фатальные фульминантные формы антибиотикоассоциированного колита, главным образом, у пожилых больных. Стандартная терапия метронидазолом и ванкомицином является основным методом лечения *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи/колита, хотя не гарантирует исключения рецидивов, которые в среднем имеют место у 30% пациентов. Рациональная антибиотикотерапия, исключающая неоправданное применение антибиотиков широкого спектра действия, активных в отношении анаэробной флоры, а также комбинаций противомикробных средств наряду с профилактикой распространения внутрибольничной инфекции *Clostridium difficile* остаются основными методами профилактики ААД.

Литература

1. Малов В.А. Антибиотикоассоциированные диареи / В.А. Малов // Клин. микробиол. — 2002. — Т. 4, № 1. — С. 185–197.
2. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea / J.G. Bartlett / N Engl J Med. — 2002. — Vol. 346. — P. 334-339.
3. Bauer T.M. Derivation and validation of guidelines for stool cultures for enteropathogenic bacteria other than *Clostridium difficile* in hospitalized adults / T.M. Bauer, A. Lalvani, J. Fehrenbach // JAMA. — 2001. — 285. — P. 313-319.
4. Bauer M. Clinical and microbiological characteristics of community-onset *Clostridium difficile* infection in The Netherlands / M. Bauer // Clin. Microbiol. Infect. — 2009. — Vol. 15. — P. 1087-1092.
5. Calder P. Understanding gut-immune interactions in management of acute infectious diarrhea / P. Calder, V. Hall // Nurs Older People. — 2012. — Vol. 24 (9). — P. 29-37.
6. Christine Anne Motzkus-Feagans Statin use and the risk of *Clostridium difficile* in academic medical centres / Christine Anne Motzkus-Feagans, Amy Pakyz, Ronald Polk, Giovanni Gambassi, Kate L Lapane // Gut. — 2012. — Vol. 61. — P. 1538-1542.
7. Clifford L. An Epidemic, Toxin Gene-Variant Strain of *Clostridium difficile* / L. Clifford, J. McDonald // N Engl J Med. — 2005. — Vol. 353. — P. 2442-2449.
8. Cohen S.H. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) / S.H. Cohen // Infect Control Hosp Epidemiol. — 2010. — Vol. 3 (5). — P. 300-310.
9. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. American College of Gastroenterology. Practice Parameters Committee / R. Fekety // Am J Gastroenterol. — 1997. — Vol. 92. — P. 739-750.
10. Hall I. Intestinal flora in newborn infants with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis* / I. Hall, E. O'Toole // Am J Dis Child. — 1935. — Vol. 49. — P. 390-396.
11. Hell M. Probiotics in *Clostridium difficile* infection: reviewing the need for a multistrain probiotic / M. Hell, C. Bernhofer, P. Stalzer, J.M. Kem, E. Claassen // Benef Microbes. — 2013. — Vol. 4 (1). — P. 39-51.
12. Hickson M. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomized double blind placebo controlled trial / M. Hickson, A.L. D'Souza, N. Muthu // BMJ. — 2007. — Vol. 335. — P. 80-88.
13. Hookman P. *Clostridium difficile* associated infection, diarrhea and colitis / P. Hookman, J.S. Barkin // World J Gastroenterol. — 2009. — Vol. 15. — P. 1554-1580.
14. Lamontagne F. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain / F. Lamontagne, A.C. Labbe, O. Haec // Ann Surg. — 2007. — Vol. 245. — P. 267–272.
15. Lembcke E.A. Antibiotic-Associated Diarrhea: Therapeutic Aspects and Practical Guidelines – an Interdisciplinary Approach to a Common Problem / E.A. Lembcke // Praxis. — 2003. — Vol. 92. — P. 809–816.
16. McFarland L.V. Diarrhea acquired in the hospital / L.V. McFarland // Gastroenterol. Clin. North Am. — 1993. — Vol. 22. — P. 563-577.
17. Pepin J. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity / J. Pepin, L. Valiquette, M.E. Alary, P. Villemure et al. // CM. — 2004. — Vol. 71. — P. 466–472.
18. Vivian G. A Predominantly Clonal Multi-Institutional Outbreak of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea with High Morbidity and Mortality / G. Vivian, E.A. Loo // N Engl J Med. — 2005. — Vol. 353. — P. 2433-2441.
19. Wistrom J. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study / J. Wistrom, S.R. Norrby, E.B. Myhre // J Antimicrob Chemother. — 2001. — Vol. 47. — P. 43-50.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК 612.17

**Р.Г. САЙФУТДИНОВ, Э.В. ПАК, Р.Р. САЙФУТДИНОВ,
Э.Ф. РУБАНОВА, А.А. ГАРИН, Д.А. СУСЛОВ,
Т.Д. ИСХАКОВ, К.М. АБДРАШИТОВ, А.А. КУРШАКОВ,
К.Ш. МАКАРИМОВА**

Казанская государственная медицинская академия
Республиканская клиническая больница № 2, г. Казань

Некомпактный миокард (клиническое наблюдение)

Представлен клинический случай больной, умершей от сердечной недостаточности, развившейся на фоне некомпактного миокарда. Диагноз установлен на аутопсии. Приведены основные данные клиники, диагностики, лечения больных с некомпактным миокардом.

Ключевые слова: некомпактный миокард, сердечная недостаточность, трудности диагностики, клиника, лечение.

**R.G. SAIFUTDINOV, E.V. PAK, R.R. SAIFUTDINOV,
E.F. RUBANOVA, A.A. GARIN, D.A. SUSLOV,
T.D. ISCHACOV, K.M. ABDRUSHITOV, A.A. KURSHAKOV,
K.SH. MAKARIMOVA**

Kazan State Medical Academy
Republican Clinical Hospital № 2, Kazan

Noncompact myocard (clinical observation)

The clinical case of patient died with severe heart failure due to noncompact myocard. The diagnosis was made of base of the myocardial biopsy. The information related to clinical presentation, diagnostic approach and treatment of disease is presented.

Key words: noncompact myocard, heart failure, difficulty of diagnoses, clinical presentation, treatment.

Контактное лицо:

Сайфутдинов Рафик Галимзянович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии
Казанской государственной медицинской академии

420012, г. Казань, ул. Муштари, д. 11, тел. (843) 236-87-86, e-mail: rgsbancorp@mail.ru

Больная Л., 71 года, 31.05.2012 г. в 18 часов поступила в ПРИТ терапевтического отделения №4 ГАУЗ РКБ №2 – базовой клиники кафедры терапии КГМА. Основными жалобами при поступлении были: одышка в покое, усиливающаяся в горизонтальном положении, отеки нижних конечностей, периодически возникающие боли в области сердца в покое и при физической нагрузке, которые купировались изокетом.

Из анамнеза: страдала ИБС и гипертонической болезнью около 10 лет, более 30 лет – бронхиальной астмой. В 2006 г. перенесла острый инфаркт миокарда, в 2009 и 2012 гг. – острое нарушение мозгового кровообращения.

Ежегодно получала стационарное лечение по поводу сердечной декомпенсации, последний раз в апреле – мае 2012 года. Выписалась с улучшением. Дома принимала дигоксин 0,125-0,25 мг, диувер 10 мг, предуктал, моночинкве, кардиомаг-

нил, беродуал, симбикорт, преднизолон 10 мг/сут.

Самочувствие ухудшилось в виде усиления одышки с утра 31.05.2012 г., к вечеру стало еще хуже, что послужило поводом к настоящей госпитализации.

Состояние при поступлении было тяжелым. Из-за одышки не могла лежать. Отмечались цианоз губ, отеки голеней и стоп, одышка в покое до 24 дыхательных движений в минуту. Тоны сердца приглушены, аритмичны. Частота сердечных сокращений 122 удара в минуту. Пульс 84 удара в минуту. Дефицит пульса 38. Артериальное давление 150/60 мм рт. ст. Дыхание жесткое, в нижних отделах справа ослаблено, хрипов нет. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Симптом Ф.И. Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

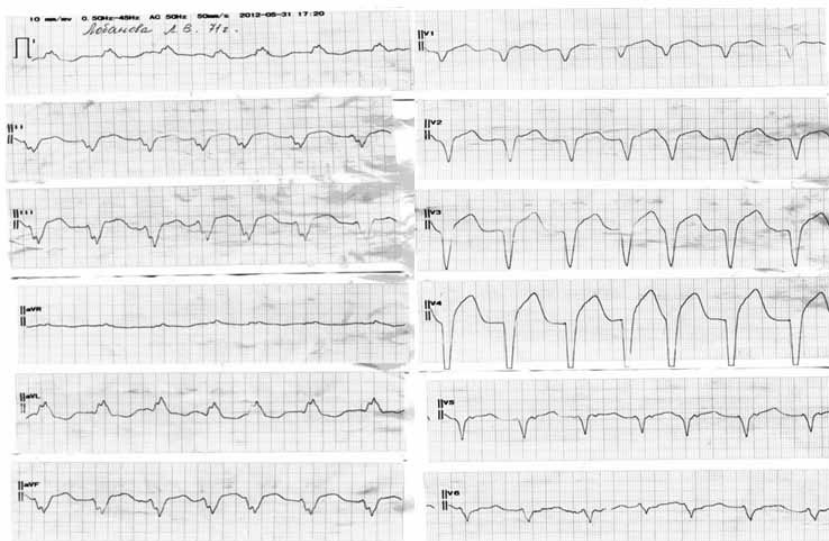
На ЭКГ от 31.05.2012 г. – тахистолитическая форма мелковолновой фибрилляции предсердий со сред-

ней частотой сокращений желудочков 139 в минуту. Резкое отклонение электрической оси сердца влево. Полная блокада левой ножки пучка Гиса с преимущественной блокадой передне-верхней ветви левой ножки пучка Гиса. Желудочковый комплекс типа «QS» в V1-V4. Подъем сегмента ST в V1-V6. Не включается гипертрофия правого желудочка (рис. 1).

Изменений в общем анализе крови не было. Биохимические показатели: миоглобин – 76,8 нг/мл (N до 95); тропонин – отр.; глюкоза крови – 7,88 ммоль/л (N 3,38-5,55); Na – 134,9 ммоль/л (N 135-152); K – 3,8 ммоль/л (N 3,6-6,3); Ca – 0,74 ммоль/л (N 2,2-2,75); Cl – 94 ммоль/л (N 95-110); pH – 7,28 (N 7,35-7,45); p_aCO₂ – 29,4 мм рт. ст. (N 35-48); p_aO₂ – 41,1 мм рт. ст. (N 83-108). Коагулограмма: фибриноген общ. – 1,7 г/л (N 2-4); фибриноген Б – отр. (N отр.); тромботест III (N IV-V); MHO – 1,05 ед. (N 0,98-1,3).

На фоне терапии дигоксином, фуросемидом, спиронолактоном, гепарином, дофамином, реополи-глиукином состояние больной прогрессивно ухудшалось: усиливалась одышка (ЧДД 32 в мин.), снижалось АД до 60/40 мм рт. ст., на ЭКГ – картина резкой перегрузки правых отделов сердца. 01.06.2012 г. в 5 ч. 30 мин. больная скончалась.

Рисунок 1.
ЭКГ больной Л., 71 год, от 31.05.2012 г. 18 ч. 10 мин.



Клинический диагноз: Ишемическая кардиомиопатия. Постоянная форма мерцательной аритмии. Полная блокада левой ножки пучка Гиса с преимущественной блокадой ПВВЛНПГ. Гипертоническая болезнь III стадии, 4 группы риска с поражением сердца (ИБС, ПИКС, ОИМ в 2006 г.), сосудов головного мозга (ОНМК в 2006 и 2012 гг.).

ХСН IIБ, ФК 4. ХОБЛ, тяжелое течение, ДН 3 ст. Осложнения заключительного диагноза: Гидроперикард. Асцит. Легочное сердце. Тромбоз ветвей легочной артерии. Острая сердечно-легочная недостаточность. Сопутствующий диагноз: Сахарный диабет 2 типа, субкомпенсация.

Патологоанатомический диагноз: Основной: 1. ХИБС, диффузный и периваскулярный кардиосклероз, стенозирующий коронаросклероз 3 ст, 3 стадии. Ишемическая кардиомиопатия (интрамуральной зоны ЛЖ сердца). Хроническая аневризма ЛЖ сердца, аневризма восходящей дуги аорты с дилатацией просвета, аневризма грудного и брюшного отделов аорты с тромботическими массами. Решетчатый миокард правого и левого желудочков сердца (гипертрофия трабекулярных и сосочковых мышц сердца с тромбообразованием в межмышечных пространствах).

2. Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца, гипертрофия миокарда ЛЖ – 1,7 см, ПЖ – 0,6 см, МС – 540 гр.

Осложнения: Хроническая сердечная недостаточность, правосторонний гидроторакс. Общее венозное полнокровие с застойной индурацией селезенки, почек, мулоскательная печень, застойный тромб

просвете правого желудочка, тромбоз легочного ствола и мелких сосудов микроциркуляторного русла легких. Эмфизема легких с гемосидерозом, пневмосклероз, перибронхиальный склероз.

Сопутствующие: Атеросклероз аорты 3-4 ст. Сахарный диабет на фоне очагового склероза и липоматоза ткани поджелудочной железы. Хронический геморрагический эзофагит.

Эпикриз: причиной смерти больной Л., 71 года, явился тромбоз в легочном стволе и в сосудах микроциркуляторного русла легких, развившийся как осложнение хронической сердечной недостаточности (рис. 2, 3).

Рисунок 2.
Миокард ЛЖ и ПЖ



Рисунок 3.
Тромбы из легочной артерии и ПЖ



Врач-патологоанатом К.М. Абдрашитов

Таким образом, у нашей пациентки был выявлен «губчатый миокард» (некомпактный миокард — spongy myocardium, noncompaction myocardium). Это редкая форма врожденной кардиомиопатии, которая встречается как у взрослых, так и у детей. Характеризуется чрезмерной трабекулярностью с образованием глубоких межтрабекулярных пространств. Множественные трабекулы формируют широкий некомпактный губчатый слой сердечной мышцы, в то время как слой однородного миокарда, способного к сокращению остается тонким. Такая измененная структура сердечной мышцы приводит к быстро нарастающему ухудшению сократительной способности сердца и развитию в ряде случаев тяжелой сердечной недостаточности.

Первое сообщение о некомпактном миокарде (НМ) появилось в литературе в 1986 году. В нашей стране заболевание впервые описано в 1998 году. По данным различных авторов распространенность НМ варьирует от 0,05 до 0,24%. Некомпактность левого желудочка (ЛЖ) может иметь место у людей различных возрастных групп, от 1 месяца до 71 года, но преимущественно встречается у лиц молодого возраста. Это может быть связано с тем, что большинство пациентов с развернутой клинической картиной заболевания умирает, не дожив до среднего возраста или даже до совершеннолетия. В связи со сложностью диагностики и недостаточной осведомленностью врачей об этом заболевании синдром НМ часто остается нераспознанным. Возможно, эта патология встречается значительно чаще, чем диагностируется. Описаны две формы данного заболевания: изолированная и неизолированная, ассоциированная с другими врожденными заболеваниями, как:

1) врожденный порок сердца – дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородки, стеноз легочной артерии;

2) нейромышечная патология – метаболическая миопатия, синдром Barth, синдром Ohtahara, синдром Roifmana, синдром Melnick-Needles, синдром Noonan, мышечная дистрофия Becker, мышечная дистрофия Emery-Dreifus, миотубулярная кардиомиопатия;

3) дефекты лицевого черепа – выступающий лоб, двустороннее косоглазие, микрогнатия, расщепленное небо или волчья пасть.

НМ чаще формируется в ЛЖ. У части больных в процесс вовлекается и правый желудочек (ПЖ), некоторые авторы говорят о поражении обоих желудочков у 40% больных. Вопрос об изменении ПЖ до сих пор остается дискуссионным, т.к. нормальный вариант повышенной трабекулярности ПЖ очень трудно отличить от патологического некомпактного миокарда. Впервые НМЛЖ внесен в классификацию кардиомиопатий экспертами ВОЗ в 1995 году как неклассифицируемая кардиомиопатия (КМП). По современным представлениям, некомпактность сердечной мышцы является результатом нарушения эмбриогенеза на ранних стадиях развития зародыша, когда сердце состоит из неплотной сеточки трубчатых мышечных волокон (губчатый миокард), которые в процессе развития сердечной мышцы постепенно «срастаются». Во внутриутробном периоде, когда венозное кровообращение развито еще недостаточно, высланные эндокардом трабекулы участвуют в осуществлении питания сердечной мышцы. При нормальном развитии большие пространства с сеткой балочек – трабекул уменьшаются, уплощаются и срастаются, что приводит к выравниванию поверхности эндокарда ЛЖ. Если процесс развития нарушается, остается сообщение между полостью ЛЖ и пустотами между трабекулами – балками, к которым поступает кровь из полости ЛЖ. Причины нарушения уплотнения миокарда ЛЖ при НМЛЖ до конца не выяснены. Считают, что перегрузка давлением или ишемия миокарда способствуют предотвращению регресса эмбриональных миокардиальных синусоид, вследствие чего образуется постоянная связь между глубокими межтрабекулярными пространствами не только с полостью ЛЖ, но и с коронарными сосудами. Это и составляет основу изолированной некомпактности миокарда.

В клинической картине наиболее часто встречается триада: сердечная недостаточность (СН) (73%), желудочковые и наджелудочковые нарушения ритма (41%) и тромбоэмболические осложнения (33%).

Клинические аспекты НМЛЖ не

являются специфичными для данной КМП. Заболевание длительное время может протекать бессимптомно. НМЛЖ впервые выявляется при рутинных исследованиях как «случайная находка». Однако чаще всего основным клиническим проявлением данной патологии является прогрессирующая СН. Для больных НМЛЖ характерно нарушение систолической и диастолической функции ЛЖ. Считается, что одним из возможных механизмов возникновения систолической дисфункции является хроническая ишемия миокарда, обусловленная нарушением коронарной микроциркуляции. Диастолическая дисфункция ЛЖ обусловлена нарушением процессов расслабления и заполнения в результате наличия патологической трабекулярности ЛЖ.

Отличить НМ от других причин СН сложно, дифференциальный диагноз должен проводиться с ДКМП, ГКМП, гипертоническим сердцем, тромбозом ЛЖ, добавочными трабекулами, ложными хордами, персистирующими синусоидами при аномальном отхождении левой коронарной артерии от легочного ствола, атрезией легочного ствола, атрезией легочной артерии с интактной МЖП.

Различные нарушения ритма и проводимости встречаются практически у всех больных с НМЛЖ. Среди них первое место по частоте занимают желудочковые аритмии. Фибрилляция предсердий отмечается у 25% больных, пароксизмальная или постоянная форма желудочковой тахикардии – у 47%. Среди больных с НМЛЖ у 88-94% выявляются изменения ЭКГ. Они многообразны и малоспецифичны. Для больных с НМЛЖ характерны следующие изменения на ЭКГ: отклонение электрической оси сердца влево, признаки гипертрофии миокарда ЛЖ, атрио-вентрикулярная блокада разной степени, блокада левой ножки пучка Гиса, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (преимущественно В-тип), фибрилляция предсердий и другие аритмии.

Кроме явлений застойной сердечной недостаточности и нарушений ритма, клиническими проявлениями НМ могут быть тромбоэмболические осложнения. Причиной системных и легочных эмболий при НМЛЖ чаще всего служит фибрилляция предсердий с последующим формированием тромбоза в области межтрабекулярных пространств, где скорость кровотока значительно снижена.

Основным методом диагностики НМЛЖ является ультразвуковое исследование сердца (двумерная трансоракальная, при необходимости чреспищеводная, с контрасти-

рованием). Систематизированные эхокардиографические критерии диагностики НМЛЖ предложены R. Jenni и E. Oechslin. К ним относят:

- утолщение стенки ЛЖ за счет чрезмерно выдающихся в полость желудочка трабекул с глубокими межтрабекулярными синусами, составляющими некомпактный слой. Этот слой измеряется в месте наибольшей толщины в конце систолы, причем соотношение некомпактного слоя к «плотному» истинному миокардиальному слою должно быть больше 2;

- визуализация при цветном доплеровском картировании глубоких межтрабекулярных синусов, соединяющихся с полостью ЛЖ с множественными турбулентными потоками крови в них;

- наличие множественных аномальных трабекул (хорд) в полости ЛЖ, определяющихся преимущественно из 4-камерной позиции;

- отсутствие другой органической патологии структур сердца и сосудов (в случае изолированного синдрома).

Обычно «некомпактность» поражает верхушечные и средние сегменты ЛЖ. Нарушения сократимости могут касаться не только сегментов с явными чертами некомпактности, но и миокарда всего желудочка, что приводит к снижению глобальной сократительной функции сердца. В литературе описаны случаи фракции выброса ЛЖ в пределах 12-38%, однако в 12-20% случаев общая сократительная способность длительное время сохранялась.

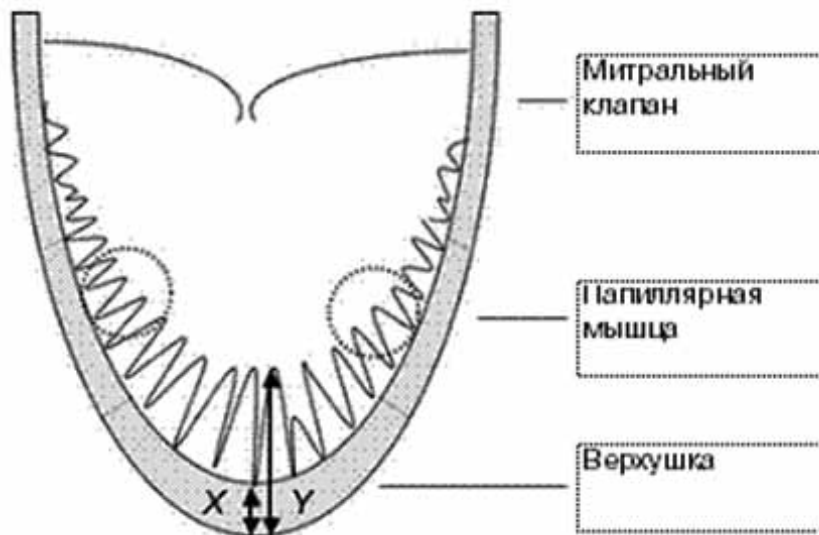
C. Lilje и соавторы в 2006 году предложили метод количественного определения степени некомпактности миокарда по соотношению слоя «плотного» истинного миокарда (X) к толщине всей стенки сердца на уровне верхушки ЛЖ (Y) (рис. 4). Величину соотношения 0,33-0,26 было решено расценивать как «мягкую» некомпактность, 0,25-0,2 – умеренную, меньше 0,2 – тяжелую. Данная величина была введена как прогностический признак дальнейшего развития заболевания и возникновения осложнений, поскольку тесно коррелировала со степенью и скоростью развития СН.

В отдельных случаях облегчить диагностику могут магниторезонансное исследование и компьютерная томография. Они могут быть рекомендованы как дополнительные методы. Из других визуализационных методик, применяемых для диагностики НМ, нужно отметить: катетеризацию камер сердца, контрастную вентрикулографию, суточное холтеровское мониторирование, электрофизиологическое исследование при тяжелых

нарушениях ритма для решения вопроса о необходимости имплантации кардиовертера-дефибриллятора, генетическое исследование.

Рисунок 4.

Метод количественного определения степени некомпактности миокарда



Этиотропное лечение НМ неизвестно. Возможно, и необходимо лечить недостаточность кровообращения и нарушения ритма сердца в соответствии с рекомендациями по лечению и профилактике этих синдромов и профилактике тромбэмболических осложнений. Всем больным с доказанным НМ, независимо от размера и степени дисфункции ЛЖ, показаны оральные антикоагулянты. В работе М. Тоупо и соавторов показано, что применение β -адреноблокатора карведилола улучшает диастолическую и систолическую функцию ЛЖ, уменьшает степень гипертрофии и

выраженность трабекуляризации у больных НМ, что улучшает прогноз и качество жизни больных. У больных с различными видами аритмий, которые могут быть причиной внезапной смерти и эмболических осложнений, необходимо ежегодное проведение суточного мониторинга ЭКГ,

назначение антиаритмической терапии, имплантация кардиовертера-дефибриллятора. Трансплантация сердца показана больным с НМЛЖ при прогрессирующей, рефрактерной к лечению СН.

Прогноз больных с НМЛЖ зависит от пораженных сегментов, общей сократительной способности миокарда, времени возникновения и скорости нарастания симптомов СН. По данным I. Jedlinsky и соавторов, смертность в течение 6 лет составила 50%, а по данным E. Oechslin и соавторов — около 80%. Особенно негативный прогноз наблюдали у пациентов с

фракцией выброса менее 35%.

У 44% лиц с НМ наблюдают передающиеся из поколения в поколение проявления этой патологии, что свидетельствует о ее наследственном характере. Учитывая это, обязательно обследование ближайших родственников, поэтому мы обследовали семью нашей больной — дочь 44 лет и внуков 17 и 8 лет. Дочь и внучка здоровы. При Эхо-КГ — вариант нормы. У внука 8 лет жалоб нет, при Эхо-КГ выявлены три дополнительные трабекулы в области верхушки ЛЖ и одна — в полости ПЖ. Камеры сердца не расширены. ФВ = 65%. В норме массивные мышечные трабекулы могут встречаться в ПЖ, при этом наличие их в ЛЖ (более трех) считается патологией. Необходимо наблюдение за внуком. Мать больной умерла в возрасте 86 лет от заболевания головного мозга, отец — в 60 лет от ОИМ.

Таким образом, НМ является редкой врожденной кардиомиопатией. До сих пор до конца не изучены все генетические аспекты данного заболевания. Симптомы заболевания неспецифичны и иногда проявляются только с возрастом, в связи с чем его редко диагностируют и часто неадекватно проводят лечение. В то же время неблагоприятный прогноз и высокая летальность при синдроме некомпактности миокарда определяют необходимость его распознавания на ранних стадиях и дифференцированного подхода к лечению в зависимости от тяжести состояния больного с использованием современных методов как консервативного, так и хирургического лечения.

«Золотым стандартом» в диагностике НМ является эхокардиография.

Литература

- Осовская Н.Ю. Изолированная некомпактность левого желудочка / Н.Ю. Осовская, В.К. Серкова, Ю.А. Иванеев // Украинский кардиологический журнал. — 2008. — №3. — С. 45-49.
- Палеев Ф.Н. Некомпактный миокард / Ф.Н. Палеев, И.С. Абудеева, О.В. Демина, А.В. Ведерников, Е.А. Степанова // Кардиология. — 2011. — №5. — С. 91-95.
- Сиволап В.Д. Некомпактный миокард левого желудочка: современные аспекты, диагностика / В.Д. Сиволап, Д.А. Лашкул, М.Ю. Григорьев, М.А. Федоренко, Ж.Э. Сапронова, Е.А. Гойденко // Патология. — 2011. — Т. 8, № 1 — С. 9-12.
- Строжаков Г.И. Изолированный губчатый миокард — наследственная неклассифицированная кардиомиопатия / Г.И. Строжаков, О.А. Тронина, А.В. Мелехов и соавт. // Сердечная недостаточность. — 2004. — Т. 5, № 4 — С. 159-162.
- Стукалова О.В. Некомпактный миокард / О.В. Стукалова, Г.А. Ширяев, О.Н. Нарусов, С.К. Терновой // Кардиология. — 2012. — №9. — С. 94-96.
- Celikler A. Cardioverter defibrillator implantation in a child with isolated noncompaction of the ventricular myocardium and ventricular

fibrillation / A. Celikler, I. Kafali, R. Dogan // Pacing Elin Electrophysiol. — 2004. — Vol. 27, №1. — P. 104-108.

7. Clin J.K. Isolated noncompaction left ventricular myocardium: a study of eight cases / J.K. Clin, I.K. Perloff, R.I. Williams et al. // Circulation. — 1990. — Vol. 82. — P. 507-513.

8. McKenna W.I. Report of the World Health Organization International Society and Federation of Cardiology Tash Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies // Circulation. — 1996. — Vol. 93. — P. 841-842.

9. Oechslin E.N. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis / E.N. Oechslin, C.H. Attenhofer-Jost, I.R. Roojas et al. // I. Am Coll Cardiol. — 2000. — Vol. 36. — P. 493-500.

10. Ritter M. Isolated noncompaction of the myocardium adults / M. Ritter, E. Oechslin, I. Sutsch et al. // Mayo Clin. Proc. — 1997. — Vol. 72. — P. 26-31.

11. Varnava A.M. Isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy? // Heart. — 2001. — Vol. 86. — P. 599-600.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 61(091)

Р.Г. САЙФУТДИНОВ

Казанская государственная медицинская академия

Мудров Матвей Яковлевич. Основоположник клинической медицины в России

В статье представлена краткая биография профессора Мудрова Матвея Яковлевича. Описаны основные этапы его жизни от рождения до окончания Московского университета, работа врачом и педагогическая деятельность. Представлен его вклад в медицину.

Ключевые слова: профессор, медицина, Мудров, биография.

R.G. SAIFUTDINOV

Kazan State Medical Academy

Mudrov Matvei Yakovlevich. The founder of clinical medicine in Russia

The short biography of professor Mudrov Matvei Yakovlevich is presented in article. The main stages of his life from the birth, before the graduation of the Moscow university, work as the doctor and pedagogical activity are described. Its contribution to medicine is presented.

Key words: professor, medicine, Mudrov, biography/

Контактное лицо:

Сайфутдинов Рафик Галимзянович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии

Казанской государственной медицинской академии

420073, г. Казань, ул. Муштары, д. 11, тел. (843) 236-87-86, e-mail: rgsbancorp@mail.ru

«Лечить не болезнь, а больного!»
(М.Я. Мудров)

Рисунок 1.
Мудров Матвей Яковлевич
(23.03.1776 – 8.07.1831)



Годы жизни. От рождения до университета

Матвей Яковлевич Мудров родился 23 марта (3 апреля) 1776 года

в Вологде в семье священника девичьего монастыря.

Отец приучил детей к грамоте, научил латыни и на всю жизнь привил любовь к книге. Будучи семинаристом, Матвей обучал русскому и латинскому языку сыновей штабс-лекаря Осипа Ивановича Кирдана. Роясь в его библиотеке, Матвей познакомился с трудами Гиппократ и Цельсия, которые, возможно, подтолкнули его на мысль стать медиком. В 1794 году он окончил курс гимназии и народного училища и решил поступать в Московский университет. Узнав о решении семинариста ехать в Москву учиться медицине, Осип Иванович предложил ему взять своих детей. Затем он написал письмо старому товарищу, профессору Московского университета Францу Францевичу Керестури, венгру по происхождению, с просьбой помочь Матвею с поступлением в университет.

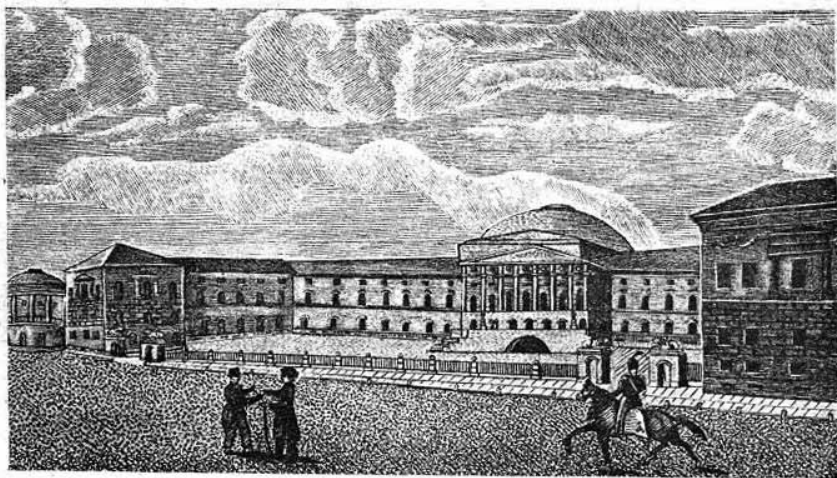
Официально открытие Московского университета с тремя факультетами, в числе которых был

и медицинский, состоялось в 1755 году, но разделения на факультеты не было. Произошло оно только в 1764 году. Именно этот год считают датой организации первого Московского медицинского института.

В то время директором Московского университета был Павел Иванович Фонвизин. Он доброжелательно принял молодых людей. Долго говорил с Матвеем о древних языках, которые он знал хорошо. Директор остался доволен умом и эрудицией парня из глубинки. По существующей процедуре каждый, прежде чем поступить в университет, должен был пройти испытания в университетской гимназии. Матвея, в виде исключения, определили сразу в старший класс. Мало того, он произвел такое впечатление, что приняли его с оплатой из университетского фонда и бесплатным проживанием в университете.

В 1795 году Матвей Яковлевич поступил в Московский университет, где тогда училось

Рисунок 2.
Вид Московского университета в 1826 г. (литография)



Вид Московского университета в 1826 г. (литография).

100 студентов. Инспектор Петр Иванович Страхов познакомил их с Университетом. На втором этаже жили студенты, на третьем был зал для торжеств с хорами, здесь же помещался кабинет естественной истории, а напротив — залы для занятий математикой и физикой. Четвертый этаж занимала гимназия. В левом крыле находились аудитории философского, юридического и медицинского факультетов, где была также гимназия.

Рисунок 3.
Шпага студента Московского университета



В конце первого курса за глубокое познание теоретических наук Матвей Яковлевич получил свою первую золотую медаль и право ношения шпаги. Вручение производил куратор гимназии Михаил Матвеевич Херасков — старейшина русских литераторов, автор «Россияды». Ношение шпаги было привилегией. Студенты часто получали ее после окончания университета. Но, из всех университетов России, только в Московском студент получал право на ношение шпаги уже при зачислении.

В 1796 году Матвей был допущен к курсу врачебных наук и начал изучать медицину. Это происходило на третьем этаже левого крыла университета, где размещался медицинский факультет. Клиник в университете еще не было, и вся медицина преподавалась теоретически. Кафедр было мало, каждый профессор читал несколько предметов. Схоластика отталкивала студентов от медицинского факультета. Попечитель университета М.Н. Муравьев, пытавшийся изменить систему обучения, описывая университет, признавал: «Медицинский факультет оставался без действия по малой склонности студентов к сему учению».

Матвей любил лекции С.Г. Забелина, который читал медицину по книге Людвиг, химию — по Фогелю, рецептуру — по медицинскому учебнику Миза. Семен Герасимович Забелин был одним из первых воспитанников Московского медицинского факультета и одним из первых, кто по окончании его был командирован учиться за границу и, наконец, первым, кто читал

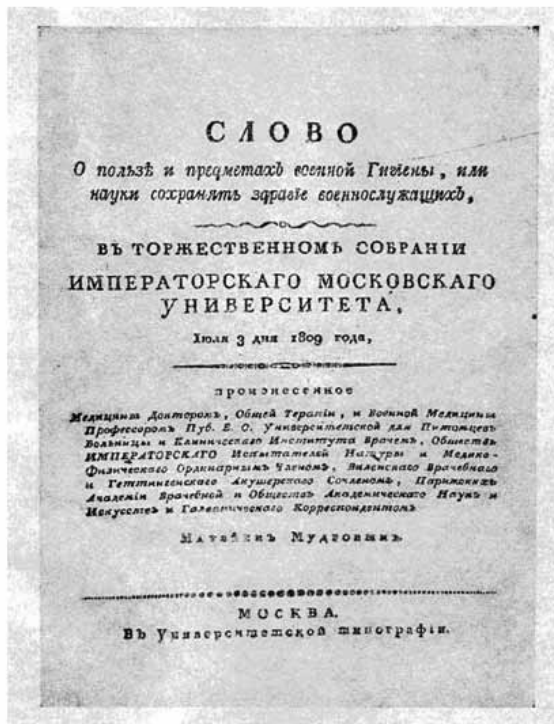
лекции на русском языке. Курс врачебных наук вели Фома Иванович Борецк-Моисеев и европейски образованный врач Федор Герасимович Политковский, преподававшие терапию, семиотику, гигиену и диетику. С этих врачей началась истинно русская медицина.

С большим интересом слушал Матвей Яковлевич лекции М.И. Скидана, читавшего патологию, общую терапию, физиологическую семиотику, диетику, историю и энциклопедию медицины, и с величайшим удовольствием посещал лекции Ф.Ф. Керестури, первого своего знакомого в Москве. Ф.Ф. Керестури прошел большой путь практического врача, работал в Лефортовском госпитале. Показывая и проводя вивисекции, он не просто ограничивался перечитыванием того или иного анатомического строения, но и рассказывал, что происходит при тех или иных болезнях.

Курсы врачебных наук, как и все преподавание медицины, велись в отрыве от практики. Студенты не видели больных, редко работали на фантомах. Признавая прекрасные лекторские способности и знания профессора Виля Михайловича Рихтера, читавшего хирургию и повивальное искусство, студенты справедливо роптали, что профессора не знакомят их с повседневными буднями врача, диагностикой и лечением. Матвей Яковлевич впоследствии говорил: «Мы учились танцевать, не видя, как танцуют». В жизни М.Я. Мудрова было много случайностей, которые диаметрально изменяли его судьбу. Одной из них было знакомство с известным в Москве семейством Тургеневых. И.П. Тургенев, в свое время, заменил П.И. Фонвизина на посту директора университета. Он часто посещал университетскую церковь, где пел в хоре религиозный Мудров. Пение юноши ему понравилось, и он пригласил Матвея к себе в дом. В тот вечер Мудров познакомился с В.А. Жуковским, сенатором И.В. Лопухиным, А.Ф. Мерзляковым и дядей великого А.С. Пушкина — Василием Львовичем Пушкиным. Послушав разговоры, юноша понял, что мало быть знающим врачом, надо быть еще широко образованным человеком.

Однажды Ф.Г. Политковский попросил способного студента Мудрова вскрыть оспенные нарывы на лице Софы, дочери университетского профессора Харитона Андреевича Чеботарева. Впоследствии эта одиннадцатилетняя де-

Рисунок 4.



вочка стала женой Матвей Яковлевича и родила ему троих детей. Женильба на дочери одного из самых известных профессоров Московского университета, в совокупности с его талантом и трудолюбием, открыла путь М.Я. Мудрову в московское общество, дала возможность продвигаться по научной стезе, значительно облегчила вхождение в высокопоставленные круги общества, дала богатую клинику.

После университета

В 1800 году Матвей Яковлевич окончил Московский университет со второй золотой медалью. Император Павел повелел отправить наиболее одаренных выпускников университета за границу для совершенствования в науках. М.Я. Мудров должен был поехать в медицинские школы Берлина, Парижа и Вены.

В марте 1801 года Мудров отправился за границу. Попастъ туда можно было только из Санкт-Петербурга. Матвей Яковлевич по дороге заехал к родному брату Алексею Яковлевичу, который работал чиновником одного из министерств. Приехав, Матвей застал его на смертном одре. Брат скончался, оставив на руках Матвея свою малолетнюю дочь без каких-либо средств к существованию. Матвей Яковлевич подошел с рекомендательным письмом будущего тестя Х.А. Чеботарева к Андрею Федоровичу Лобзину, конференц-

секретарю Академии художеств. Семейство Лобзиных приютило Матвея и малолетнюю Софью Мудрову у себя. Ожидая отправки за границу, Матвей устроился работать в Морской госпиталь. Там он на морях,

болевших цингой, познал первые азы практической медицины. Вначале из любопытства, а потом и для пополнения своих знаний он стал посещать лекции Медико-хирургической академии. Сравнил московских и петербургских профессоров, их знания и стиль преподавания. В академии работали тогда известные профессора П.А. Загорский, И.Ф. Буш. К сожалению,

темная мартовская ночь 1802 года оказалась не только трагичной для императора Павла, задушенного в своем замке, но и перечеркнула планы М.Я. Мудрова. В связи со смертью императора отъезд стипендиатов за границу на неопределенное время отложили. Полтора года провел Мудров в Санкт-Петербурге, бегая по госпиталям и слушая лекции хирургов Загорского и Буша, которые помогли ему в дальнейшем, находясь за границей, понять достижения лучших клиник Берлина, Вены, Парижа в области медицины. До 1802 года он был ординатором морского госпиталя в Санкт-Петербурге.

В 1802-1804 гг. Матвей Яковлевич стажировался за границей. Слушает лекции и работает в Берлинском университете у профессора Христиана Гуфеланда, в Бомберге — у Решлауба. Однако Мудров быстро понял, что только в опыте, в практике может быть истинная суть медицины, что теории, которые существуют в настоящее время, еще далеки от истины.

Летом 1803 года М.Я. Мудров знакомится с Лейпцигским, а потом и с Дрезденским университетами. Осенью 1803 года он направляется в Геттинген, где жил его друг Александр Тургенев. Здесь была одна из лучших в Европе клиник повивального искусства, которой руководил Озиандр. Заплатив 30 талеров, Мудров все дни проводил в клинике, изучая акушерство. В Вюрцбурге Мудров совершенство-

вался в анатомии и хирургии. Он оперировал вместе с Зибельтом, профессором этой клиники. В Вене он задержался в глазной клинике Беера.

Занятия в Париже были очень дорогими для Мудрова, поэтому ему пришлось подрабатывать в семье князя Голицына, обучая его детей русскому языку. Он слушал лекции профессоров Пинеля, Портала, Бойе и других. Весной 1804 года Мудров завершает диссертацию «О самопроизвольном отхождении плаценты» и посылает ее в Московский университет. Совет университета утверждает ее, и он получает степень доктора медицины. За его работу и труды, опубликованные за рубежом и присланные в Россию, Совет медицинского факультета в 1805 году заочно присваивает ему звание экстраординарного профессора (второй профессор кафедры). В этом же году его будущий тестя, Х.А. Чеботарев избирается первым ректором Московского университета.

По просьбе попечителя университета Михаила Никитовича Муравьева М.Я. Мудров направляет в Москву программу реорганизации системы медицинского обучения. На основании опыта работы лучших университетов Европы он предлагает конкретные меры улучшения методов преподавания, чтобы приблизить обучение студентов к задачам практической медицины, высказывая при этом свой взгляд на эту проблему: «Заблаговременное соединение теории с практикой составляет особый круг в медицине. Как науки, они имеют свои идеальные начала, почерпнутые из существа вещей. Как науки практические, они преосуществляются в искусство. Кто соединил науки с искусством, тот художник». Предложения понравились М.Н. Муравьеву, и в своих новых формах преподавания в Московском университете он многое из них применил.

Служба в действующей армии

В начале 1807 года вместе с победенной русской армией при Аустерлице М.Я. Мудров возвращается на родину. Проезжая через Вильно, он получил просьбу правительства поработать в Главном госпитале действующей армии. Этот госпиталь, как и другие в Вильно, был переполнен больными солдатами. Использование недоброкачественных продуктов вызвало среди солдат вспышку острых кишечных заболеваний. В Вильно не хватало врачей. Эпидемия «зараз-

Рисунок 5.

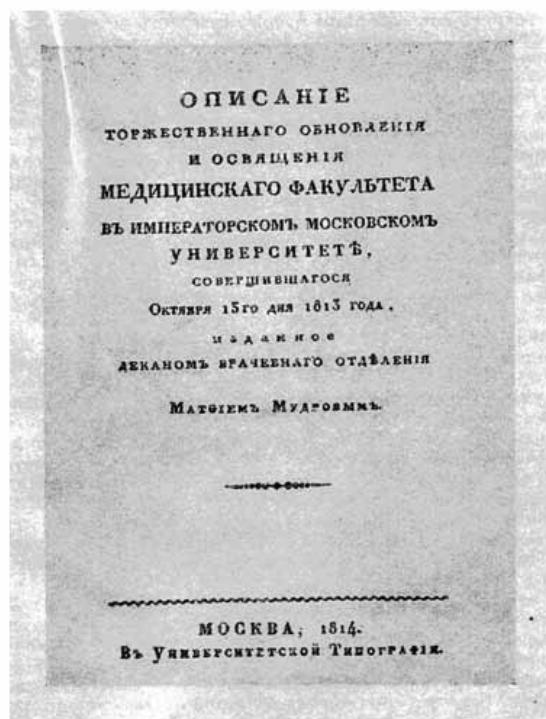
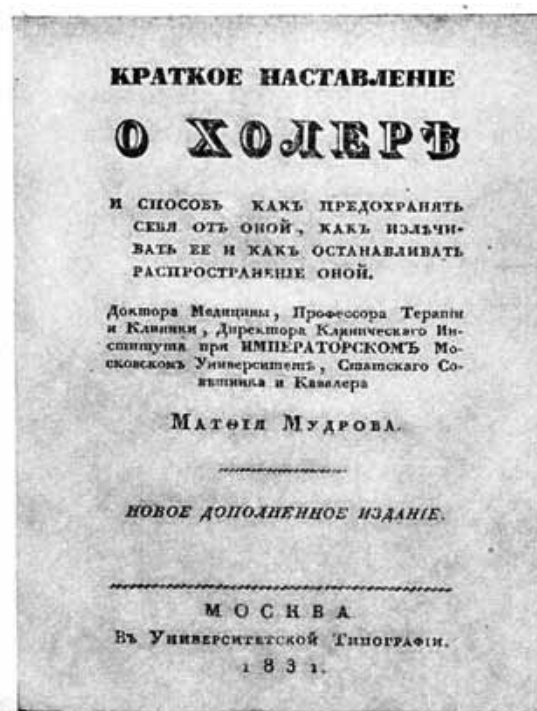


Рисунок 6.



ительных кровавых поносов», как в то время называли дизентерию, охватила значительную часть армии.

В 1807 году М.Я. Мудров издает руководство о военно-полевой хирургии на французском языке «Принципы военной патологии». Этот труд был первым по военно-полевой хирургии, написанный русским врачом. Он сыграл важную роль в подготовке военных врачей и организации медицинской службы в ходе Отечественной войны 1812 года.

Эпидемия закончилась. М.Я. Мудров выполнил поставленные перед ним задачи и возвратился в Москву. Работа Мудрова и его печатные труды были высоко оценены не только медицинским сообществом, но и правительством. Он был награжден чином надворного советника, одновременно из кабинета самого императора ему было выдано две тысячи рублей. Руководство университета пожаловало М.Я. Мудрову квартиру в университетском доме на Никитской улице.

М.Н. Муравьев пригласил из Германии 11 профессоров. Немецкая методичность, точность и добросовестность пользовались всеобщим уважением. Однако новый ректор университета Ф.Г. Баузе из-за прибытия новых профессоров никак не находит места М.Я. Мудрову. Военный министр граф А.А. Аракчеев вместе с Генераль-

ным инспектором военной медицины, лейб-медиком царя Я. Виллье, представили предложение о подготовке врачей, и государь одобрил его. Ф.Ф. Керестури предложил Баузе организовать специальный курс по данному вопросу и дать его вести Мудрову, тем более, что по поручению Санкт-Петербурга, он специально изучал этот вопрос на Западе. Так как все кафедры были заняты, Мудрова назначили профессором академического курса по преподаванию гигиены и военных болезней.

17 августа 1808 года М.Я. Мудров впервые пришел в стены Московского университета как профессор, руководитель кафедры, преподаватель и первым в России начал читать курс военной гигиены. Он автор первого руководства по военной гигиене, или науки сохранения здоровья военнослужащих, которое было опубликовано в 1809, 1813 и 1826 годах. Он был одним из основоположников русской военно-полевой хирургии и терапии. Примечательно то, что его учеником в университете был будущий великий хирург Н.И. Пирогов. Матвей Яковлевич любил говорить молодым врачам: «Держитесь сказанного Гиппократом. С Гиппократом вы будете и лучшие люди, и лучшие врачи».

М.Я. Мудров сам неплохо оперировал. Но интересно его отношение к хирургическим вмешательствам: «Операция – это

молчание упреки нашему невежеству; где не действует химия живительной экономии, там мы употребляем огонь и железо. Операции будут совершаться тем реже к утешению человечества, чем пристальнее мы будем исследовать ход раздраженной натуры».

15 апреля 1809 года М.Я. Мудров утвержден в звании ординарного профессора кафедры патологии и терапии Московского университета (заведующий кафедрой), а через четыре года в октябре – московского отделения Медико-хирургической академии (1813-1817 гг.).

В декабре 1811 года М.Я. Мудрова награждают орденом Владимира IV степени. Весной 1812 года его избирают деканом медицинского факультета Московского университета.

В 1812 году во время пожара в Москве сгорел Московский университет. Матвей Яковлевич дает собственные деньги на строительство нового здания и передает свою и своего тестя библиотеки взамен сгоревших книг. В январе 1817 года был назначен новым печетель Московского университета — Андрей Петрович Оболенский, хороший знакомый Матвея Яковлевича. Мудров просит князя Оболенского, чтобы он добился у императора Александра I ассигнований на строительство Медицинского института. В это же время

Рисунок 7.
Холерное кладбище, Санкт-Петербург. Могила М.Я. Мудрова



Могила Мудрова.

Александра Ивановича Голицына назначают министром народного просвещения, с ним Мудрова связывали долгие годы знакомства.

В 1819 году было закончено сооружение нового анатомического театра, которое курировал при строительстве лично М.Я. Мудров. Одновременно было подписано императором Александром I предложение московского генерал-губернатора и министерства просвещения о выделении денег на строительство университетской учебной больницы. Матвей Яковлевичу не терпелось как можно скорее получить учебную больницу и медицинский институт — первый медицинский институт в России. Небольшой клинический институт существовал с 1805 года, но в нем было всего 12 коек, да и те больше использовались для амбулаторных больных. К сентябрю 1820 года были готовы и новое здание больницы, и новое здание университета. Ученый совет единодушно просил вышестоящие инстанции о назначении М.Я. Мудрова первым директором Медицинского института при университете. С этого времени началась новая глава в жизни Мудрова — руководителя клиники, на базе которой образовалась целая терапевтическая школа, давшая многих известных профессо-

ров и практических врачей. С его именем связана реорганизация преподавания медицинских наук, были введены практические занятия для студентов и преподавание патологической и сравнительной анатомии, усилено оснащение кафедр учебно-вспомогательными пособиями. Он создал первую школу русских терапевтов, рассматривавших болезнь как страдание всего организма, подчеркивал, что основная задача врача — распознавание и определение причин заболевания, проведение комплексных лечебно-профилактических мероприятий. Он первым заявил о медицине профилактической.

В лекции, прочитанной при открытии Московского медицинского института, называемой «Слово о способе учить и учиться медицине практической при постелях больных», Матвей Яковлевич первым высказал идею о болезни как процессе, поражающем весь организм. Его научные изыскания были началом разработки русскими врачами проблем этиологии и патогенеза заболеваний, подходов к их лечению, положили начало разработки диагностики внутренних болезней. Он впервые в русской медицине ставит вопрос о возможности возникновения болезни в связи с «нервными

процессами». Мудров высказался в пользу индивидуализации лечения.

Матвей Яковлевич был великодушным клиницистом. Об этом говорит то, что он был семейным врачом графов Голицыных, Муравьевых, Чернышевых, Трубецких, Лопухиных, Оболенских, Тургеневых и др. Что же способствовало такому авторитету? С самых первых дней своей практики Матвей Яковлевич начал собирать истории болезни пациентов. Он записывал имена больных, которых посещал. Тяжелобольных он подчеркивал одной, двумя или тремя черточками, в зависимости от того, как часто должен был их посещать. По истечении года истории болезней переплетались, на обложке золотом наносился год работы. За 22 года врачебной практики он собрал 40 томов. Это собрание историй болезней будет его величайшим богатством. В них были подробные записи о диагнозе, особенностях течения болезней и тех средствах, которые применялись для лечения, а также об их эффективности. Мудрову это позволяло в любой момент найти историю болезни того или иного больного и воскресить в памяти способ лечения, который использовался в данном конкретном случае. Ни один врач Москвы, даже самый

знаменитый, не располагал таким собранием практических наблюдений. Матвей Яковлевич дорожил и берег это бесценное сокровище. К сожалению, эти богатейшие материалы были утеряны. Его ученик Петр Страхов, которому он поручил после своей смерти издать их, не выполнил просьбу учителя.

В 1826 году М.Я. Мудров издает первую часть книги «Практическая медицина», в которой представляет новую классификацию болезней. Вторая ее часть появляется спустя три года. В ней он излагает конкретные принципы диагностики, в частности план обследования больного. Детально обсуждает значимость и возможности новых методов диагностики — перкуссии Леопольда Ауэнбруггера и аускультации Рене Лаэннека.

В 1828 году Матвей Яковлевич подал прошение об отставке с поста директора Медицинского института по состоянию здоровья.

В 1829 году началась эпидемия холеры. В конце 1829 года болезнь, двигавшаяся из Персии, достигла Поволжья. Течение ее было крайне тяжелым, половина заболевших умирала.

Вечером 4 сентября министр назначил М.Я. Мудрова председателем центральной комиссии по борьбе с холерой, и ему

необходимо было в 24 часа выехать в Саратов. В течение 1830-1831 годов М.Я. Мудров принимал активное участие в борьбе с холерой.

Весной 1831 года холера появилась в Петербурге. Первые случаи заболевания вызвали всеобщую панику. Пригласили Мудрова М.Я. как специалиста, имеющего опыт борьбы с эпидемиями. К большому сожалению, М.Я. Мудров заразился и умер от холеры в Санкт-Петербурге 8 июля 1831 года. Последний приют он нашел на холерном кладбище, которое было создано на Выборгской стороне за церковью Святого Самсона.

«Жизнью жертвую ради жизни других» — этот латинский афоризм абсолютно точно отражает суть Матвея Яковлевича Мудрова.

Работы М.Я. Мудрова

1. «Слово о пользе и предметах военной гигиены или науки сохранять здоровье военнослужащих» (М., 1808 г.).

2. «Слово о благочестии и нравственных качествах гиппократова врача» (М., 1814 г.).

3. «О пользе и предметах военной гигиены» (М., 1826 г.).

4. «Слово о способе учить и учиться медицине практической при постелях больных» (М., 1826 г.).

5. «О пользе врачебной пропедевтики, т.е. медицинской эн-

циклопедии, методологии и библиографии. /Нарочитая лекция 3 октября 1828 г. в Московском университете/» (М., 1828 г.).

6. «Краткое наставление, как предохранять себя от холеры, излечивать ее и останавливать распространение оной» (М., 1830 г.).

Основные вехи

— Первый директор медицинского факультета Московского университета.

— Впервые в России ввел опрос больного и составление истории болезни, разработал схему клинического исследования больного.

— С его именем связана реорганизация преподавания медицинских наук: были введены практические занятия для студентов и преподавание патологической и сравнительной анатомии, усилено оснащение кафедр учебно-вспомогательными пособиями.

— Создал первую школу российских терапевтов, рассматривавших болезнь как страдание всего организма; подчеркнул, что основная задача врача — распознавание и определение причин заболевания, проведение комплексных лечебных мероприятий.

— Первым заявил о профилактической медицине.

— Один из основоположников русской военно-полевой хирургии и военно-полевой терапии.

Литература

1. Воспоминания о Мудрове «Москов. Ведомости» 1854 г. — № 100.
2. Биографический словарь профессоров и преподавателей Императорского Московского университета за истекшее столетие со дня учреждения января 12-го 1755 года, по день столетнего юбилея января 12-го 1855 года, составленный трудами профессоров и преподавателей кафедры в 1854 году и расположенный по азбучному порядку. Ч. I—II. — М., 1855.
3. Аяликов Ф.А. Студенческие воспоминания. 1818—1822 // Русский архив. — 1875. — Т. II, № 11. — С. 378-379.

4. Смотров В.Н. Мудров М.Я. 1776-1831. — М., 1947.
5. Лебедев В.В. Матвей Яковлевич Мудров // Имена вологжан в науке и технике. — Сев.-Зап. кн. изд-во, 1968. — С. 241-244.
6. Кузьмин М.К. Матвей Яковлевич Мудров — основатель клинической медицины в России // Терапевтический архив. — 1977. — № 1. — С. 137-140.
7. Коновалов Ф. Мудров Матвей Яковлевич // Вологда в минувшем тысячелетии: Человек в истории города. — Вологда, 2007.
8. Шойфет М.С. 100 великих врачей. — М.: Вече, 2004. — 528 с.

НЕКРОЛОГ

УДК 61 (091)

Памяти Анатолия
Афанасьевича ИльченкоIn memory of Anatoly
Afanasjevich Ilchenko

Профессор, доктор медицинских наук, заслуженный врач России, заведующий отделом патологии желчных путей ЦНИИ Гастроэнтерологии

Отечественная гастроэнтерология и наука понесла невосполнимую утрату: 25 июля 2013 года после длительной болезни скончался выдающийся врач, ученый, учитель и замечательный человек Анатолий Афанасьевич Ильченко.

Анатолий Афанасьевич родился 12 июля 1946 г. в селе Беляевка Беляевского района Оренбургской области. В 1970 году закончил Оренбургский медицинский институт. Служению медицине и науке он посвятил 43 года. После окончания ординатуры по хирургии Анатолий Афанасьевич был направлен в село Беляевка Беляевского района Оренбургской области на должность врача-хирурга и врача-реаниматолога Беляевской

районной больницы, где в течение 6 лет активно занимался хирургической деятельностью. В дальнейшем его путь продолжился в Москве. С 1981 г. врачебная и научная деятельность Анатолия Афанасьевича была связана с ЦНИИ Гастроэнтерологии, где он прошел путь от врача-эндоскописта до заведующего отделом патологии желчных путей.

В 1985 году Анатолием Афанасьевичем была защищена кандидатская диссертация, а в 1992 году — докторская по теме «Роль *Helicobacter pylori* в этиологии и патогенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Новые аспекты патогенетической терапии». В 1994 году за цикл работ по проблеме язвенной болезни Анатолий Афанасьевич был удостоен диплома премии РАМН им. С.П. Боткина. За многолетний безупречный труд он был награжден в 1997 году медалью «В память 850-летия Москвы», а в 2005 году — нагрудным знаком «Отличник здравоохранения». В 2007 году был удостоен премии Мэра города Москвы, а в 2013 году ему было присуждено звание заслуженного врача России.

Анатолий Афанасьевич Ильченко был высококвалифицированным специалистом в области гастроэнтерологии с широкими научными интересами. На протяжении своей научной деятельности он занимался различными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, однако основные его труды были посвящены патологии билиарного тракта. Под руководством А.А. Ильченко в клиническую практику были внедрены первые российские ацидогастрометры, что позволило улучшить диагностику язвенной бо-

лезни, проводить адекватную противоязвенную терапию и привело к существенному снижению заболеваемости и распространенности язвенной болезни в Москве. После этого Анатолий Афанасьевич посвятил себя изучению другой актуальной проблемы — желчнокаменной болезни на различных стадиях развития. Под руководством А.А. Ильченко была разработана ее современная классификация, которую в 2005 году утвердил съезд Научного общества гастроэнтерологов России. В дальнейшем были выпущены методические рекомендации по желчнокаменной болезни, которые активно используются клиницистами. Также А.А. Ильченко один из первых в России начал заниматься холецистозами.

Анатолий Афанасьевич создал школу по изучению заболеваний билиарного тракта, воспитал достойных учеников. Под его руководством были защищены 15 кандидатских и докторских диссертаций. Им были опубликованы более 300 научных работ, 10 монографий, ставших настольными книгами многих врачей России, 15 методических рекомендаций, востребованных в практическом здравоохранении.

Анатолий Афанасьевич пользовался заслуженным уважением, любовью и авторитетом коллег и больных, был замечательным врачом, добрым, обаятельным и отзывчивым человеком. Он оставил после себя добрую, светлую память и горе невосполнимой утраты в сердцах тех, кто его знал. Ученики, соратники, преемники, друзья и спасенные им больные будут всегда верны свету личности этого замечательного человека.

МЕДИЦИНСКИЙ АССОРТИМЕНТ

УДК 616.24-036.12-085.23

С.Н. АВДЕЕВ, Г.Е. БАЙМАКАНОВА, П.А. ЗУБАИРОВА

Научно-исследовательский институт пульмонологии

ФМБА России, г. Москва

Эффективность терапии карбоцистеином при обострении хронической обструктивной болезни легких

Целью исследования было изучение клинической эффективности и безопасности карбоцистеина лизиновой соли у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В проспективное рандомизированное контролируемое сравнительное исследование были включены 50 госпитализированных больных с обострением ХОБЛ. Все пациенты были разделены на 2 группы:

— 1 группа (n=25) получали карбоцистеина лизиновую соль (Флуифорт) в виде сиропа 4 050 мг в сутки в течение 10 дней, пациенты;

— 2 (контрольная) группа (n=25) мукоактивные препараты не получали. Проводилась динамическая оценка клинических, спирометрических показателей и сывороточного уровня С-реактивного белка (СРБ). При сравнении изменений симптомов у больных на 5-й и 10-й дни терапии выявлено достоверное различие между группами (p<0,05) по выраженности кашля и улучшению отхождения мокроты в пользу группы больных, принимающих карбоцистеин. В обеих группах на 10-й день терапии отмечалось улучшение параметров объема форсированного выдоха за 1-ю с и форсированной жизненной емкости легких. Существенных различий в динамике параметров функции дыхания, уровня лейкоцитов периферической крови на 10-й день лечения между группами не наблюдалось. К 10-му дню терапии уровень СРБ сыворотки крови значительно снизился в группе пациентов, принимавших карбоцистеин, по сравнению с контрольной группой (6,8±2,3 vs 9,5±1,2 мг/л; p<0,05). Прием карбоцистеина всеми пациентами переносился хорошо, существенных побочных эффектов не наблюдалось.

Таким образом, включение в схему терапии обострений ХОБЛ карбоцистеина лизиновой соли (Флуифорта) — мукоактивного препарата с антиоксидантными и противовоспалительными свойствами — позволяет уменьшить симптомы обострения и выраженность системной воспалительной реакции у пациентов с ХОБЛ.

Ключевые слова: обострение хронической обструктивной болезни легких, мукоактивная терапия, карбоцистеин.

S.N. AVDEEV, G.E. BAYMAKANOVA, P.A. ZUBAIROVA

Научно-исследовательский институт пульмонологии

ФМБА России, г. Москва

Efficacy of carbocysteine in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

This study was designed to evaluate clinical efficacy and safety of carbocysteine lysine salt in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). This was a prospective randomized comparative controlled trial involving 50 hospitalized patients with acute exacerbation of COPD. The patients were divided in 2 groups: the 1st group patients (n=25) were treated with syrup of carbocysteine lysine salt (Fluifort) 4 050 mg daily during 10 days, the 2nd control group patients (n=25) did not receive any mucoactive drugs. Clinical and spirometric parameters and C-reactive protein (CRP) level were serially assessed. At the 5-th and 10-th days of the treatment, clinical symptoms (cough intensity and sputum expectoration) differed significantly between groups in favor of the carbocysteine group (p<0.05). FEV1 and FVC improved in both the groups at the 10th day of therapy. Other lung function parameters and peripheral blood leukocyte number did not differ significantly between the groups to the 10th day. CRP decreased significantly to the 10th day in the carbocysteine group compared to the controls (6.8±2.3 vs 9.5±1.2 mg x L⁻¹; p<0.05). Carbocysteine was well-tolerated by all the patients, serious adverse events were not registered.

Therefore, addition of carbocysteine lysine salt (Fluifort), a mucoactive drug with antioxidant and anti-inflammatory properties, to a standard therapy of acute exacerbation of COPD has led to improvement of symptoms and systemic inflammatory reaction.

Key words: acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, carbocysteine lysine salt, mucoactive therapy.

Контактное лицо:

Авдеев Сергей Николаевич

доктор медицинских наук, профессор, руководитель клинического отдела НИИ пульмонологии ФМБА России
105077, г. Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32, корп. 4,
тел./факс. (495) 465-52-64, e-mail: serg_avdeev@list.ru

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока с развитием не полностью обратимой бронхиальной обструкции; ограничение воздушного потока прогрессирует и связано с усиленным патологическим воспалительным ответом дыхательных путей на повреждающие частицы или газы [1, 2]. По данным ряда недавно выполненных глобальных эпидемиологических исследований, распространенность ХОБЛ в мире у людей старше 40 лет составляет 10,1% (11,8% — у мужчин и 8,5% — у женщин) [3]. Сегодня ХОБЛ представляет собой значительную экономическую и социальную проблему и является единственной болезнью, при которой летальность продолжает расти [4, 5].

Развитие обострений является характерной чертой течения ХОБЛ, частота обострений прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести заболевания [6]. Согласно определению GOLD (2011), обострение ХОБЛ — это острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, которое выходит за рамки их обычных ежедневных колебаний и требует изменения режима используемой терапии [1].

Обострение ХОБЛ является одной из самых частых причин обращения больных за неотложной медицинской помощью [7]. Частое развитие обострений у больных ХОБЛ приводит к длительному ухудшению (до нескольких недель) показателей функции дыхания и газообмена [8], более быстрому прогрессированию заболевания [9], к значимому снижению качества жизни больных [10] и сопряжено с существенными экономическими расходами на лечение [7, 11]. Более того, обострения ХОБЛ приводят к декомпенсации сопутствующих хроническим заболеваниям [12] и повышают риск развития сердечно-сосудистых событий [13]. Тяжелое обострение заболевания является основной причиной смерти больных ХОБЛ [14, 15].

Традиционная терапия обострений ХОБЛ включает в себя ингаляционные бронходилататоры, глюкокортикостероиды (ГКС), антибиотики и кислород [1]. Мукоактивные препараты, как правило, не упоминаются

в современных руководствах в разделах, посвященных терапии обострений ХОБЛ [1, 2, 16]. Однако с позиции патофизиологии развития обострений ХОБЛ данные препараты в такой ситуации могут иметь свою точку приложения. Повышенная продукция бронхиального секрета является важным звеном патогенеза обострений ХОБЛ [17]. Избыточный секрет в дыхательных путях при ХОБЛ может быть обусловлен либо его чрезмерной продукцией бокаловидными клетками вследствие стимуляции нейтрофильной эластазой и/или свободными радикалами, либо недостаточной его эвакуацией вследствие нарушенного мукоцилиарного клиренса [18]. То есть усиление бронхиального воспаления приводит к повышению количества (гиперсекреция) и изменению состава и биофизических свойств (дискриния) секрета дыхательных путей [19]. В свою очередь, гиперсекреция и дискриния приводят к развитию обструкции дыхательных путей [20]; утолщение эпителия вследствие воспаления уменьшает площадь просвета дыхательных путей [21]; повышенное содержание слизи в просвете дыхательных путей нарушает их поверхностное натяжение, что является предрасполагающим фактором к развитию экспираторного коллапса [22].

Как ни парадоксально, несмотря на обилие работ, посвященных эффективности мукоактивных препаратов при хроническом бронхите и ХОБЛ [23, 24], исследований, посвященных изучению мукоактивных препаратов во время обострения ХОБЛ, очень немного [25-27]. Сегодня, по мнению ведущих экспертов, пришло время ответить на вопрос: мукоактивные препараты более эффективны в лечении обострений или в их предотвращении? [28].

Одним из наиболее популярных в мире мукоактивных препаратов, применяемых у больных ХОБЛ, является мукорегулятор карбоцистеин [29]. Однако данных об эффективности этого препарата при обострении ХОБЛ также практически нет. Целью нашего исследования явилось изучение клинической эффективности и безопасности карбоцистеина у больных с обострением ХОБЛ.

Материалы и методы

Пациенты

В исследование были включены больные, госпитализированные в стационар по поводу обострения

ХОБЛ. Критерия включения в исследование были следующие: возраст ≥ 50 лет, индекс курения ≥ 10 пачек/лет, объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) $\leq 60\%$ от должного, отношение ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) $\leq 70\%$, обострение ХОБЛ I и II типов согласно классификации *Anthonisen* [30].

Критериями исключения являлись бронхиальная астма, диффузные бронхоэктазы, сердечная недостаточность, пневмония и другие заболевания легких.

Исследование имело проспективный рандомизированный контролируемый, сравнительный дизайн. Все пациенты в 1-е сутки госпитализации были случайным методом разделены на 2 группы: одна группа получала карбоцистеина лизиновую соль (n=25), контрольная группа не получала мукоактивных препаратов (n=25). Больные принимали карбоцистеин-на лизиновую соль (Флуифорт) в виде сиропа по 15 мл (1 350 мг) 3 раза в день (т.е. суточная доза — 4 050 мг) в течение 10 дней. Все пациенты также получали преднизолон 30-40 мг в сутки per os, ингаляции через небулайзер ипратропиума бромида (0,5 мг) и саль-бутамола (2,5 мг) или Беродуала (1-2 мл) 4-5 раз в сутки, антибиотики, кислород и неинвазивную вентиляцию легких — НВЛ (при необходимости).

Клиническое исследование включало оценку одышки (диспноэ) по шкале Борга [31], частоту дыхательных движений (ЧДД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД). Ежедневные симптомы записывались в регистрационную карту пациента. Симптомы оценивали по 4-балльной шкале. Выраженность кашля оценивалась по следующей схеме: 0 — нет кашля; 1 — редкий кашель; 2 — кашель умеренно выражен (1 или несколько раз в час); 3 — постоянный кашель. Сложность отхождения мокроты: 0 — нет трудностей; 1 — отходит легко, требует 1-2 кашлевых усилий; 2 — отходит умеренно трудно, требует неоднократных кашлевых попыток; 3 — очень трудно отходит, требуется несколько кашлевых усилий. Аускультация: 0 — дыхание везикулярное, хрипов нет; 1 — жесткое дыхание, 2 — жесткое дыхание с единичными локализованными сухими хрипами, 3 — жесткое дыхание с рассеянными сухими хрипами. Мокроту соби-

рали ежедневно в специальные контейнеры и утром оценивали ее количество. Оценку клинических симптомов проводили в 1,5 и 10-й день госпитализации.

Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) проводилась путем анализа кривой «поток—объем» на компьютерном спироанализаторе FlowScreen (Erich Jaeger, Wurzburg, Германия). При анализе спирометрии использовались такие показатели, как ФЖЕЛ и ОФВ¹. Оценка полученных результатов проводилась при сопоставлении данных с должными величинами, рассчитанными по формулам Европейского сообщества стали и угля [32].

Уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови измеряли у всех больных иммунометрическим экспресс-методом с помощью системы Nycocard II Test Kit (Axis-Shield of Oslo, Норвегия). Оценку лабораторных и функциональных показателей проводили в 1-й и 10-й день госпитализации.

Статистическая обработка результатов проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows, Release 10.0 (StatSoft Inc, США). Все числовые данные представлены как mean±SD. Достоверность различий количественных показателей между группами определяли при помощи критерия U-test Манна—Уитни, качественные различия между группами вычисляли при помощи точного теста Фишера. Достоверность различий одноименных показателей внутри одной группы определяли при помощи парного t-критерия Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 50 пациентов с обострением ХОБЛ. Все пациенты удовлетворяли критериям включения и исключения. По своим демографическим и клиническим параметрам больные двух групп терапии не различались между собой (табл. 1). Исследование завершили все пациенты, включенные в исследование.

На фоне терапии у всех больных было отмечено клинически значимое улучшение симптомов обострения (рис. 1-4). К 5-му и 10-му дню исследования отмечалось статистически достоверное уменьшение кашля и одышки, улучшение отхождения мокроты в обеих группах. Динамическое изменение симптомов больных

Таблица 1.
Исходные характеристики пациентов

Параметры	Группа карбоцистеина (n = 25)	Контрольная группа (n = 25)	p
Мужчины, n (%)	23 (92)	22 (88)	0,412
Средний возраст, лет	64,7 ± 6,7	62,6 ± 10,3	0,860
ИМТ, кг / м ²	31,8 ± 8,3	30,5 ± 8,1	0,137
Стаж курения, пачек / лет	34,7 ± 11,1	33,3 ± 11,3	0,256
Длительность ХОБЛ, лет	8,1 ± 2,3	8,2 ± 2,1	0,632
Кашель, баллы	2,2 ± 0,5	2,2 ± 0,4	0,652
Мокрота, баллы	2,2 ± 0,7	2,0 ± 0,6	0,176
Аускультация, баллы	2,7 ± 0,5	2,6 ± 0,5	0,756
Одышка по шкале Борга, баллы	4,7 ± 1,5	5,0 ± 1,2	0,744
SpO ₂ , %	91,9 ± 4,0	92,1 ± 3,8	0,433
ЧДД, мин ⁻¹	21,6 ± 1,2	21,5 ± 1,2	0,660
ЧСС, мин ⁻¹	94,4 ± 15,0	96,6 ± 9,8	0,723
Средняя температура, °С	37,3 ± 0,5	37,2 ± 0,6	0,128
АДс, мм рт. ст.	132,4 ± 14,4	135,2 ± 16,5	0,541
АДд, мм рт. ст.	81,7 ± 5,7	82,6 ± 6,9	0,920
СРБ, мг / л	21,5 ± 6,5	20,1 ± 5,2	0,789
Длительность госпитализации, дни	18,8 ± 2,6	18,9 ± 3,0	0,920
Терапия в период обострения			
Назначение бронходилататоров, n (%)	25 (100)	25 (100)	1,000
Назначение антибиотиков, n (%)	18 (72)	15 (60)	0,823
Назначение ГКС, n (%)	16 (64)	18 (72)	0,827
Назначение кислорода, n (%)	12 (48)	10 (40)	0,801
Назначение НВЛ, n (%)	6 (24)	4 (16)	0,732

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, SpO₂ – насыщение артериальной крови кислородом, АДс – систолическое артериальное давление, АДд – диастолическое артериальное давление

во время исследования представлено в таблице 2 и рисунках 1-4. При сравнении изменений симптомов на 5-й и 10-й день выявлено достоверное различие между группами ($p < 0,05$) по таким симптомам, как уменьшение выраженности кашля и улучшение отхождения мокроты, более существенное улучшение было отмечено в группе приема карбоцистеина (табл. 2, рис. 1-2).

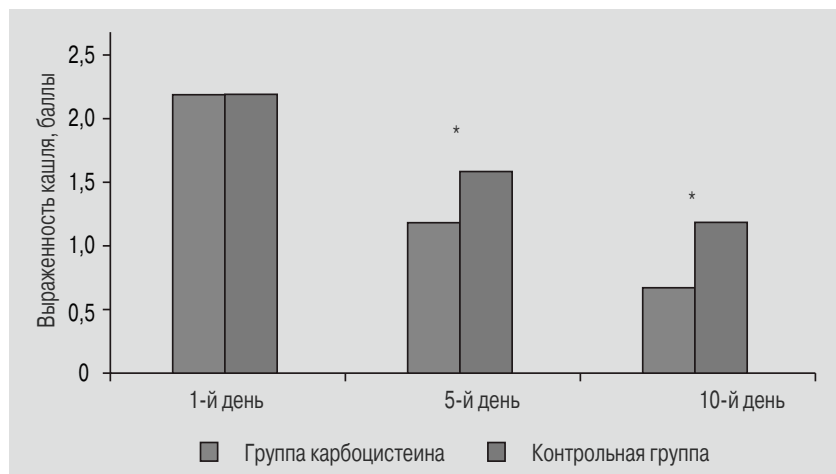
В обеих группах пациентов на 10-й день терапии отмечалось улучшение параметров ОФВ¹ и ФЖЕЛ (табл. 3). Существенных различий по динамике параметров функции дыхания, уровня лейкоцитов периферической крови на 10-й день лечения

между группами не наблюдалось (табл. 3).

В 1-й день госпитализации уровень сывороточного СРБ был повышен (>5 мг/л) у большинства пациентов (у 21 (84%) — в группе карбоцистеина и у 22 (88%) — в контрольной группе пациентов). К 10-му дню терапии уровень СРБ сыворотки крови более значительно снизился в группе карбоцистеина по сравнению с контрольной группой (6,8±2,3 мг/л vs 9,5±1,2 мг/л; $p < 0,05$) (рис. 5).

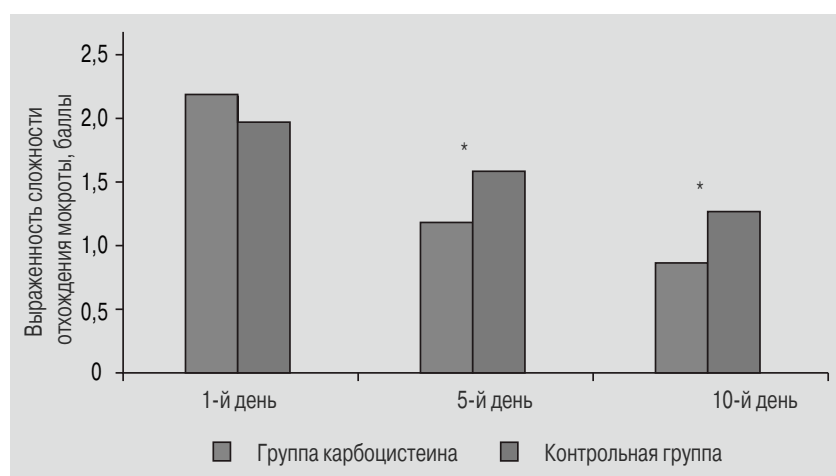
Все пациенты хорошо переносили прием карбоцистеина, не наблюдалось никаких существенных побочных эффектов ни в одной из групп. Лишь у 3 пациентов при приеме карбоцистеина

Рисунок 1.
Динамика выраженности кашля в группе терапии карбо цистеином и в контрольной группе



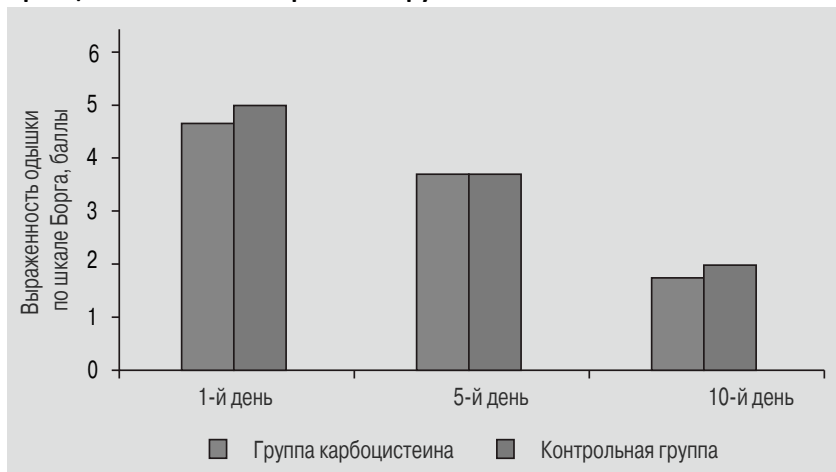
Примечание: * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$

Рисунок 2.
Динамика сложности отхождения мокроты в группе терапии карбоцистеином и в контрольной группе



Примечание: * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$

Рисунок 3.
Динамика выраженности одышки по шкале Борга в группе терапии карбоцистеином и в контрольной группе



не было отмечено положительных изменений со стороны выраженности кашля и сложности отхождения мокроты.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что добавление карбоцистеина в схему терапии обострений ХОБЛ приводит к достоверному уменьшению выраженности симптомов обострения (кашля и сложности отхождения мокроты). На протяжении времени исследования в обеих группах пациентов наблюдалось улучшение функции легких, однако значимых различий между группами отмечено не было. Следует заметить, что больные обеих групп принимали ГКС и бронходилататоры, т.е. препараты, которые являются основными патогенетическими средствами терапии обострения ХОБЛ. Вполне возможно, что на фоне такой терапии влияние карбоцистеина на параметры ФВД практически невозможно заметить.

В нашем исследовании было продемонстрировано, что терапия карбоцистеином при обострении ХОБЛ вносит свой дополнительный вклад в уменьшение выраженности системного воспаления, которое отражал такой биомаркер, как СРБ сыворотки крови.

Целесообразность назначения мукоактивных препаратов при обострении ХОБЛ в течение длительного времени является предметом дискуссий. По мнению многих экспертов, терапия, направленная на уменьшение воспаления у больных ХОБЛ, может быть недостаточна, и поэтому мероприятия и лекарственные препараты, помогающие очистить дыхательные пути от избыточного секрета, позволяют лучше справиться с воспалением и обеспечить субъективное клиническое улучшение состояния пациентов [33].

К настоящему времени опубликовано всего несколько работ, продемонстрировавших хорошую эффективность мукоактивной терапии при ее включении в схему терапии обострения хронического бронхита или ХОБЛ. Примечательно, что все эти исследования изучали мукоактивные препараты с доказанными антиоксидантными и противовоспалительными свойствами — N-ацетилцистеин (НАС), амброксол и эрдостеин [25-27].

В рандомизированном контролируемом исследовании Р.

Рисунок 4.
Динамика аускультативной картины в группе терапии карбоцистеином и в контрольной группе

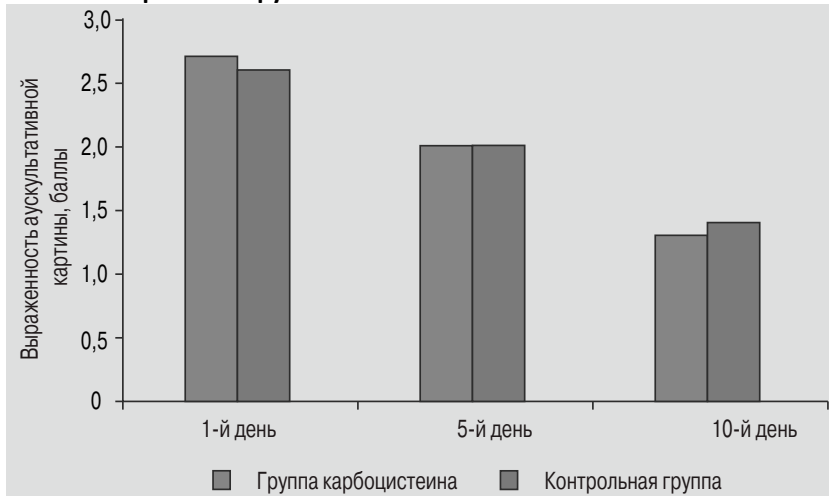
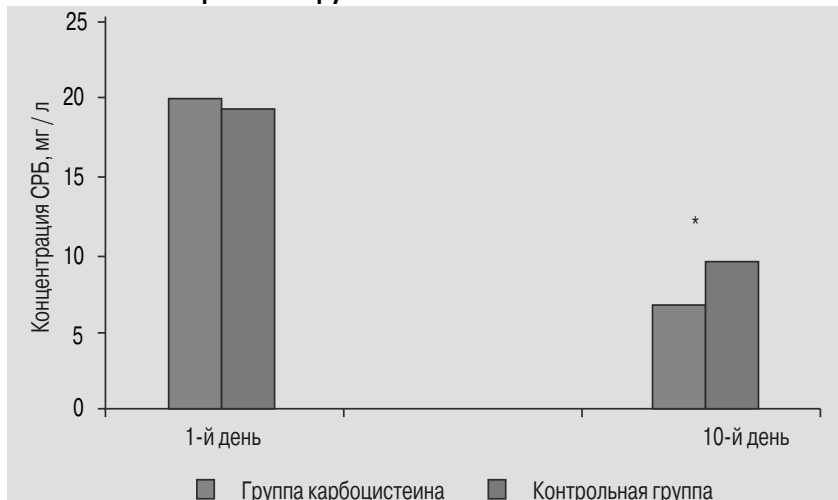


Рисунок 5.
Динамика уровня СРБ сыворотки крови в группе терапии карбоцистеином и в контрольной группе



Примечание: * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

Таблица 2.
Динамика симптомов обострения ХОБЛ (в 1, 5, 10-й день)

Симптомы	1-й день		5-й день		10-й день	
	Группа карбоцистеина (n = 25)	Контрольная группа (n = 25)	Группа карбоцистеина (n = 25)	Контрольная группа (n = 25)	Группа карбоцистеина (n = 25)	Контрольная группа (n = 25)
Выраженность кашля, баллы	2,2 ± 0,6	2,2 ± 0,6	1,2 ± 0,6*	1,6 ± 0,5**	0,7 ± 0,4*	1,2 ± 0,4**
Сложность отхождения мокроты, баллы	2,2 ± 0,8	2,0 ± 0,6	1,2 ± 0,7*	1,6 ± 0,6**	0,9 ± 0,7*	1,3 ± 0,6**
Аускультативная картина, баллы	2,7 ± 0,5	2,6 ± 0,5	2,0 ± 0,6*	2,0 ± 0,4*	1,3 ± 0,6*	1,4 ± 0,5*
Одышка по шкале Борга, баллы	4,7 ± 1,5	5,0 ± 1,3	3,1 ± 1,6*	3,7 ± 1,2*	1,8 ± 1,1*	2,0 ± 0,9*

Примечание: * – $p < 0,05$ – различия внутри групп достоверны; ** – $p < 0,05$ – различия между группами достоверны

Таблица 3.
Динамика функциональных и лабораторных показателей на фоне терапии через 10 дней

Параметры	Группа карбоцистеина (n = 25)		Контрольная группа (n = 25)	
	1-й день	10-й день	1-й день	10-й день
ОФВ ₁ , %	41,1 ± 15,3	44,0 ± 8,6*	37,6 ± 10,2	45,0 ± 12,2*
ФЖЕЛ, %	81,7 ± 15,7	87,9 ± 14,3*	81,6 ± 13,4	89,1 ± 13,7*
SpO ₂ , %	91,9 ± 4,0	95,0 ± 2,1*	92,1 ± 3,8	95,2 ± 2,2*
Лейкоциты крови, клеток × 10 ⁹ / л	11,9 ± 2,3	10,3 ± 2,8	10,4 ± 2,8	10,2 ± 1,9

Примечание: * – $p < 0,05$ различия внутри группы достоверны

Zuin et al., включавшем 123 пациента с обострением ХОБЛ, у больных, принимавших NAC в дозах 600 и 1 200 мг в сутки, были отмечены более выраженные положительные изменения симптомов (снижение частоты и интенсивности кашля, уменьшение затруднения при откашливании мокроты и аускультативной картины) [25]. У пациентов, получавших NAC, было отмечено более быстрое снижение уровня СРБ, причем прием высоких доз NAC снижал СРБ быстрее, чем низких ($p=0,002$). Нормализация СРБ к 10-му дню терапии была достигнута у 90% больных, принимавших NAC в дозе 1 200 мг/с, у 50% — на фоне приема NAC в дозе 600 мг/с и у 19% — на фоне приема плацебо ($p=0,01$).

В исследовании Фархутдинов У.Р. и др., включавшем 52 больных с обострением ХОБЛ, изучалась эффективность небулизированного амброксола в дозе 15 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней при его добавлении к традиционной терапии (антибиотики, бронходилататоры и ГКС) [26]. После терапии амброксолом повышение лейкоцитов крови и СОЭ сохранялось у 12,5% пациентов, в то время, как в контрольной группе — у 20 и 35% соответственно. Терапия амброксолом привела к снижению продукции активных форм кислорода (которую изучали с помощью люминол-зависимой хемолюминисценции цельной крови) в 1,3-1,5 раза ($p<0,05$). Авторы отметили, что терапия амброксолом привела к более

быстрому (в 1,4-1,5 раз) уменьшению основных симптомов обострения — интенсивности одышки и кашля, количества мокроты и хрипов в легких.

В крупном мультицентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании ESOBES, включавшем 237 пациентов с обострением хронического бронхита, проводилось сравнение эффективности терапии эрдостеином в дозе 600 мг в сутки и плацебо (при их добавлении к терапии амоксициллином в дозе 1 500 мг в сутки) в течение 7-10 дней [27]. Включение в схему терапии эрдостеина привело к более выраженному ($p < 0,01$) уменьшению симптомов (на 31 % через 3-4 дня и на 60% через 7-10 дней), по сравнению с контрольной группой (уменьшение симптомов на 22 и 41% соответственно). По результатам слепой оценки лечащих врачей, терапия была расценена как эффективная в 80% случаев для пациентов из группы эрдостеина, и в 55% — для больных группы плацебо. Не было отмечено достоверных различий между группами по изменению объема мокроты и функциональным параметрам.

Таким образом, мукоактивные препараты с выраженными антиоксидантными и противовоспалительными свойствами позволяют уменьшить симптомы обострения, выраженность воспалительной реакции и ускорить разрешение обострения ХОБЛ.

Карбоцистеин дополняет этот небольшой список мукоактивных препаратов, продемонстрировавших свою эффективность при обострении ХОБЛ. S-карксиметицистеин (карбоцистеин) относится к группе мукорегуляторов [34] и во многих странах используется для поддерживающей терапии ХОБЛ вне обострений [17, 29]. Добавление лизина к молекуле карбоцистеина улучшает переносимость препарата, так как повышается его рН и, следовательно, минимизируются нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта. Лабораторные и клинические исследования продемонстрировали, что карбоцистеин, дериват цистеина, обладает способностью усиливать синтез сиаломуцинов, важных структурных компонентов, составляющих бронхиальный секрет. Таким образом, карбоцистеин восстанавливает баланс между сиаломуцинами и фукому-

цинами, возможно, путем стимуляции внутриклеточного фермента сиалил-трансферазы [35], что приводит к улучшению вязкоэластичных свойств бронхиального секрета [36]. Карбоцистеин не оказывает прямого влияния на структуру слизи, в отличие от муколитических препаратов, например, таких как НАС. Лабораторные исследования показали, что карбоцистеин повышает транспорт хлора через эпителий дыхательных путей, что возможно, также вносит свой положительный вклад в мукорегуляторное действие препарата [37].

Кроме мукорегуляторных эффектов, карбоцистеин обладает значимыми антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. В нескольких экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что карбоцистеин уменьшает нейтрофильную инфильтрацию дыхательных путей [38], снижает концентрацию провоспалительных цитокинов, таких как IL-8 и IL-6, и 8-изопростана в конденсате выдыхаемого воздуха у больных ХОБЛ [39]. Так как IL-8 играет ведущую роль в хемотаксическом рекрутировании мононуклеаров периферической крови в легкие, ключевом процессе инициации и поддержания воспаления при многих хронических заболеваниях, то угнетение продукции IL-8 можно считать важным механизмом терапевтического эффекта карбоцистеина.

Противовоспалительные эффекты карбоцистеина могут быть связаны и со способностью тиоэфирной группы препарата улавливать свободные радикалы (scavenging-эффект) [40, 41]. Экспериментальные исследования показали, что добавление карбоцистеина в жидкость бронхоальвеолярного лаважа больных ХОБЛ заметно снижает деструкцию ДНК лимфоцитов и окислительную активность лаважа, которая измерялась по концентрации восстановленного цитохрома С [40].

Карбоцистеин может модулировать бронхиальное воспаление также путем снижения продукции цитокинов во время риновирусной инфекции [42]. В одной из работ было показано, что карбоцистеин ингибирует *in vitro* адгезию бактерий и вирусов к реснитчатому эпителию [43]. *In vitro* доказано, что *Moraxella catarrhalis* у больных хроническим бронхитом оседала на глоточном эпителии в меньшей степени при

приеме карбоцистеина, по сравнению с приемом плацебо [44]. Подобные данные получены и в отношении *S.pneumoniae* [45]. Также существуют доказательства того, что карбоцистеин улучшает проникновение антибиотиков, в частности амоксициллина, в бронхиальный секрет у пациентов с бактериальным обострением хронического бронхита при их одновременном применении. Этот эффект, вероятно, связан с изменениями в составе гликопротеинов мокроты [46].

Исследования, проведенные на моделях животных, свидетельствуют о том, что карбоцистеин посредством влияния на нейтральную эндопептидазу может уменьшать выраженность кашля [47], данный эффект препарата нашел подтверждение и в клинических исследованиях [48].

Кроме благоприятных эффектов, показанных *in vitro*, карбоцистеин также продемонстрировал положительные эффекты в клинических исследованиях. В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях длительная поддерживающая терапия карбоцистеином привела к снижению числа обострений ХОБЛ и улучшению качества жизни, связанного со здоровьем [49-52]. В руководстве GOLD приводятся рекомендации по длительной поддерживающей терапии карбоцистеином больных ХОБЛ с хронической продукцией мокроты [1].

Ни в экспериментальных, ни в клинических исследованиях, где карбоцистеин применялся и длительными курсами, не было отмечено каких-либо значимых нежелательных эффектов. Также нет данных о взаимодействии препарата с другими лекарственными средствами. Несмотря на то, что в данном исследовании применялся сироп, Флуифорт выпускается и в виде гранул. Такая форма выпуска позволяет принимать препарат 1 раз в сутки, что обеспечивает высокую комплаентность даже при длительной терапии.

Таким образом, настоящее исследование показало, что включение в схему терапии обострений ХОБЛ мукорегулятора карбоцистеина лизиновой соли (Флуифорт) — мукоактивного препарата с антиоксидантными и противовоспалительными свойствами — позволяет уменьшить симптомы обострения и выраженность системной воспалительной реакции у пациентов с ХОБЛ.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2011. www.goldcopd.org
2. Celli B.R., MacNee W. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper // *Eur. Respir. J.* — 2004. — 23. — P. 932-946.
3. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study // *Lancet.* — 2007. — 370. — P. 741-750.
4. Mannino D.M., Homa D.M., Akinbami L.J. et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance — United States, 1971—2000. // *Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries.* — 2002. — 51. — P. 1-16.
5. Murray C.J., Lopez A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990—2020: Global Burden of Disease Study // *Lancet.* — 1997. — 349. — P. 1498-1504.
6. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — 363. — P. 1128-1138.
7. Stanford R.H., Shen Y., McLaughlin T. Cost of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department and hospital: an analysis of administrative data from 218 US hospitals // *Treat. Respir. Med.* — 2006. — 5. — P. 343-349.
8. O'Donnell D.E., Parker C.M. COPD exacerbations: Pathophysiology // *Thorax.* — 2006. — 61. — P. 354-361.
9. Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax.* — 2002. — 57. — P. 847-852.
10. Seemungal T.A.R., Donaldson G.C., Paul E.A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1998. — 151. — P. 1418-1422.
11. Miravittles M., Murio C., Guerrero T. et al. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD // *Chest.* — 2002. — 121. — P. 1449-1455.
12. Celli B.R., Barnes P.J. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* — 2007. — 29. — P. 1224-1238.
13. Donaldson G.C., Hurst J.R., Smith C.J. et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD // *Chest.* — 2010. — 137. — P. 1091-1097.
14. Seneff M.G., Wagner D.P., Wagner R.P. et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *J.A.M.A.* — 1995. — 274. — P. 1852-1857.
15. Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J. et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure // *Monaldi Arch. Chest Dis.* — 1997. — 52. — P. 43-47.
16. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update). National Institute for Health and Clinical Excellence. www.nice.org.uk
17. Rogers D.F. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases // *Respir. Care.* — 2007. — 52. — P. 1176-1193.
18. Hogg J.C., Chu F.S., Tan W.C. et al. Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: insights from small airway pathology // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2007. — 176. — P. 454-459.
19. Rogers D.F., Barnes P.J. Treatment of airway mucus hypersecretion // *Ann. Med.* — 2006. — 38. — P. 116-125.
20. Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S. et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — 350. — P. 2645-2653.
21. James A.L., Wenzel S. Clinical relevance of airway remodelling in airway diseases // *Eur. Respir. J.* — 2007. — 30. — P. 134-155.
22. Macklem P.T., Proctor D.F., Hogg J.C. The stability of peripheral airways // *Respir. Physiol.* — 1970. — 8. — P. 191-203.
23. Poole P.J., Black P.N. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review // *Br. Med. J.* — 2001. — 322. — P. 1271-1274.
24. Poole P., Black P.N. Mucolytic agents for chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006. — 19 (3): JuICD001287.
25. Zuin R., Palamidese A., Negrin R. et al. High dose N-Acetylcysteine in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Clin. Drug Invest.* — 2005. — 25. — P. 401-408.
26. Фархутдинов У.Р., Фархутдинов Р.Р., Петряков В.В. и др. Влияние муколитической терапии на продукцию активных форм кислорода в крови у больных с обострением хронической obstructивной болезни легких // *Тер. арх.* — 2010. — 3. 2 — С. 9-32.
27. Marchioni C.F., Polu J.M., Taytard A. et al. Evaluation of efficacy and safety of erdosteine in patients affected by chronic bronchitis during an infective exacerbation phase and receiving amoxicillin as basic treatment (ECOBES, European Chronic Obstructive Bronchitis Erdosteine Study) // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 1995. — 33. — P. 612-618.
28. Davies L., Calverley P.M.A. The evidence for the use of oral mucolytic agents in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // *Br. Med. Bull.* — 2010. — 93. — P. 217-227.
29. Hooper C., Calvert J. The role for S-carboxymethylcysteine (carbocysteine) in the management of chronic obstructive pulmonary disease // *Intern. J. COPD.* — 2008. — 3. — P. 659-669.
30. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Ann. Intern. Med.* — 1987. — 106. — P. 196-204.
31. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion // *Med. Sci. Sports Exerc.* — 1982. — 14. — P. 377-381.
32. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows // *Eur. Respir. J.* — 1993. — 6. — Suppl. 16. — P. 5-40.
33. Vestbo J. Epidemiological studies in mucus hypersecretion. In: Chadwick D.J., Goode J.A., eds. Novartis foundation symposium 248: Mucus hypersecretion in respiratory disease // Malden: Wiley. — 2002. — P. 277-282.
34. Авдеев С.Н. Значение мукоактивных препаратов в терапии хронической obstructивной болезни легких // *Пульмонология.* — 2011. — 4. — С. 118-124.
35. Havez R., Degand P., Roussel P. et al. Biochemical mechanism of action of cysteine derivatives on bronchial mucus // *Poumon.* — 1977. — 26. — P. 81-90.
36. Puchelle E., Aug F., Polu J.M. Effect of the mucoregulator S-carboxymethyl-cysteine in patients with chronic bronchitis // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1978. — 14. — P. 177-184.
37. Colombo B., Turconi P., Daffonchio L. et al. Stimulation of Cl⁻ secretion by the mucoactive drug S-carboxymethylcysteine lysine salt in the isolated rabbit trachea. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 1622—1628.
38. Asti C., Melillo G., Caselli G.F. et al. Effectiveness of carbocysteine lysine salt monohydrate on models of airway inflammation and hyperresponsiveness // *Pharmacol. Res.* — 1995. — 31. — P. 387-392.
39. Carpagnano G.E., Resta O., Foschino-Barbaro M.P. et al. Exhaled interleukine-6 and 8-isoprostane in chronic obstructive pulmonary disease: effect of carbocysteine lysine salt monohydrate (SCMC-Lys) // *Eur. J. Pharmacol.* — 2004. — 505. — P. 169-175.
40. Pinamonti S., Venturoli L., Leis M. et al. Antioxidant activity of carbocysteine lysine salt monohydrate // *Panminerva Med.* — 2001. — 43. — P. 215-220.

41. Brandolini L., Allegretti M., Berdini V. et al. Carbocysteine lysine salt monohydrate (SCMC-Lys) is a selective scavenger of reactive oxygen intermediates (ROIs) // *Eur. Cytokine Netw.* — 2003. — 14. — P. 20-26.
42. Yasuda H., Yamaya M., Sasaki T. et al. Carbocysteine inhibits rhinovirus infection in human tracheal epithelial cells // *Eur. Respir. J.* — 2006. — 28. — P. 51-58.
43. Asada M., Yoshida M., Hatachi Y. et al. L-carbocysteine inhibits respiratory syncytial virus infection in human tra-cheal epithelial cells // *Respir. Physiol. Neurobiol.* — 2012. — 180. — P. 112-118.
44. Zheng C.H., Ahmed K., Rikitomi N. et al. The effects of S-car-boxymethylcysteine and N-acetylcysteine on the adherence of *Moraxella catarrhalis* to human pharyngeal epithelial cells // *Microbiol. and Immunol.* — 1999. — 43. — P. 107-113.
45. Cakan G., Turkoz M., Turan T. et al. S-carboxymethylcys-teine inhibits the attachment of *streptococcus pneumoniae* to human pharyngeal epithelial cells // *Microbial Pathogenes.* — 2003. — 34. — P. 261-265.
46. Braga P.C., Scaglione F., Scarpazza G. et al. Comparison between penetration of amoxicillin combined with carbo-cysteine and amoxicillin alone in pathological bronchial secretions and pulmonary tissue // *Int. J. Clin. Pharm. Res.* — 1985. — 5. — P. 331-340.
47. Katayama N., Fujimura M., Ueda A. et al. Effects of carbo-cysteine on antigen-induced increases in cough sensitivity and bronchial responsiveness in guinea pigs // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2001. — 297. — P. 975-980.
48. Ischiura Y., Fujimura M., Yamamori C. et al. Effect of carbo-cysteine on cough reflex to capsaicin in asthmatic patients // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2003. — 55. — P. 504-510.
49. Allegra L., Cordaro C., Grassi C. Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis with carbocysteine lysine salt monohydrate: A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial // *Respiration.* — 1996. — 63. — P. 174-180.
50. Zheng J.P., Kang J., Huang S.G. et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE study): a randomised placebo-controlled study // *Lancet.* — 2008. — 371. — P. 2013-2018.
51. Yasuda H., Yamaya M., Sasaki T. et al. Carbocysteine reduces frequency of common colds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2006. — 54. — P. 378-380.
52. Tatsumi K. Carbocysteine improves quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2007. — 55. — P. 1884-1887.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ

В журнале «дневник казанской медицинской школы»

«Дневник казанской медицинской школы» - рецензируемое медицинское научно-практическое издание, в котором публикуются результаты оригинальных исследований, описания клинических случаев, научные обзоры, лекции, дискуссии, сведения о новых лекарственных препаратах, сообщения, рецензии, материалы к юбилейным датам и так далее.

Публикуемые в журнале материалы размещаются под следующими рубриками: современные методы диагностики и лечения (инновационные подходы), организация здравоохранения, история медицины, случаи из практики, теоретические вопросы, обзоры, дискуссии, экспериментальная медицина, клиническая медицина, медицинское и фармацевтическое образование, письма в редакцию.

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСИ

1. Рукописи представляются в электронном виде на e-mail главного редактора д.м.н. проф. Сайфутдинова Рафика Галимзяновича – rgsbancorp@mail.ru

2. К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа, с визой руководителя

3. Объем оригинальных клинических статей, лекций, дискуссий, обзоров не должен превышать 10-12 страниц, краткие сообщения, случаи из практики - 3-4 страницы машинописного текста.

4. Изложение должно быть максимально простым и четким, без длинных исторических введений, неологизмов и научного жаргона. Необходима максимальная последовательность подачи материала с четким разграничением результатов, полученных автором, от соответствующих данных литературы и их интерпретации. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например — ишемическая болезнь сердца (ИБС). В аббревиатурах использовать заглавные буквы. При описании лекарственных препаратов должно быть указано международное непатентованное наименование (МНН). **В случае представления анализов больного, необходимо в скобках указывать нормальные показатели клиники, откуда выходит работа (например, ...биохимические анализы крови пациента: общий холестерин (ОХС) - 8,11**

ммоль/л (3,9-5,2 ммоль/л); триглицериды (ТГ) – 3,17 ммоль/л (0,45-1,8 ммоль/л, и т.д.).

5. Титульный лист должен содержать:

- УДК
- название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким;
- Ф.И.О. авторов (полностью);
- ученую степень и звание, основная должность авторов (для практикующих врачей, работников учреждений здравоохранения);
- полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа. Если все авторы статьи работают или учатся в одном учреждении, можно не указывать место работы каждого автора отдельно.
- контактную информацию ответственного за связь с редакцией автора: полный почтовый адрес автора (с индексом), контактный телефон, e-mail.

5. Статьи с оригинальными исследованиями должны содержать следующие разделы, четко разграниченные между собой: 1. «Цель исследования»; 2. «Материалы и методы»; 3. «Результаты»; 4. «Обсуждение»; 5. «Выводы». Возможно объединение 3-го и 4-го разделов в один, т.е. «Результаты и обсуждение».

6. Реферат должен быть размером не более 1/3 страницы на русском и английском языках. Обращаем внимание авторов на необходимость составления качественных резюме для каждой статьи. В мире принята практика отражать в авторских резюме краткое содержание статьи. Иногда в резюме может быть сохранена

структура статьи – введение, цели и задачи, методы исследования, результаты, выводы. Оптимальным объемом резюме считается тот, который выполняет поставленную перед резюме задачу: не повторяя статьи, дает возможность ознакомиться с её содержанием без обращения к полному тексту. Качественные резюме на английском языке позволяют зарубежным ученым преодолевать языковой барьер, чтобы ознакомиться с содержанием статьи и определить интерес к ней, а значит, повышают вероятность цитирования публикации зарубежными коллегами.

Под рефератом помещают подзаголовок «Ключевые слова», а после него – от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний на русском и английском языках, которые будут способствовать перекрестному индексированию статьи.

7. Список литературы размещается в конце статьи на отдельном листе и включает в себя библиографическое описание всех работ, которые цитируются в тексте. Литература должна быть оформлена в соответствии с ГОСТом Р 7.0.5-2008 «Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления». В списке все работы перечисляются в алфавитном порядке. Сначала идут работы отечественных авторов, затем иностранных. Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещаются по алфавиту среди работ иностранных авторов. Работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, помещают по алфавиту среди работ отечественных авторов. В тексте указывается только порядковый номер цитируемого источника в квадратных скобках в стро-

гом соответствии со списком использованной литературы (не более 30-35 источников). Порядковый номер работы в списке литературы должен соответствовать порядковому номеру ссылки в тексте.

В списке литературы указываются:

- при цитировании книги: фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания, количество страниц в книге или ссылка на конкретные страницы;
- при цитировании статьи в журнале: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, то указывают три, добавляя «и др.» или «et al.»), полное название статьи, полное или сокращенное название журнала, год издания, том, номер, цитируемые страницы;
- в статьях допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не на сами диссертации, так как они являются рукописями.

8. Весь иллюстративный материал (рисунки, диаграммы, фотографии, таблицы) располагается в файле после списка литературы, обозначается словом «рисунок» (за исключением таблиц), нумеруется, представляется в черно-белом или цветном изображении. Рисунки обязательно должны иметь подписи. Текст статьи не должен дублировать данные таблиц. В тексте должна быть ссылка на соответствующий рисунок, которая оформляется в квадратных скобках.

Например:

Принципиальный механизм действия всех типов ботулинических токсинов заключается в пресинаптической блокаде выброса ацетилхолина из нервной терминали периферического холинергического синапса [1].

ТЕХНИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ РУКОПИСИ:

Текстовый редактор	Microsoft Word
Формат бумаги, ориентация	A4, книжная
Шрифт	Times New Roman
Размер шрифта	12 пунктов
Межстрочный интервал	1,5
Выравнивание текста	по ширине
Абзацный отступ (красная строка)	1,25 см
Нумерация страниц	внизу, справа

Таблицы, графики и диаграммы строятся в редакторе Word, на осях должны быть указаны единицы измерения. Электронные версии рисунков, фотографий, рентгенограмм представляются в черно-белом варианте, в формате jpeg с разрешением не менее 300 ppi и ширину объекта не менее 100 мм.

Все присланные работы подвергаются рецензированию. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Статьи, не оформленные в соответствии с данными правилами, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.

Не допускается направление в редакцию работ, которые опубликованы в других изданиях или посланы для публикации в другие журналы.

ПРИМЕР ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЬИ:

Ю.Е. ТРИФОНОВ

Казанская государственная медицинская академия
Межрегиональный клиничко-диагностический центр, г. Казань

Реактивность мозговых артерий у больных с сочетанной кардиальной и цереброваскулярной патологией

В статье представлены результаты обследования 124 пациентов с клиническими признаками хронической ишемии мозга в ассоциации с хронической сердечной недостаточностью выявлено более значимое изменение функциональных проб на реактивность, чем линейкой скорости кровотока в артериях каротидного русла. Получены новые данные. ...

Ключевые слова: церебральная гемодинамика, транскраниальная доплерография, ишемия мозга, сердечная недостаточность.

J.E. TRIFANOV

Kazan State Medical Academy
Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan

Reactivity of cerebral arteries in patients with combined cardiac and cerebrovascular pathology

During investigation of hemodynamics state with the help of transcranial dopplerography in 124 patients with clinical signs of chronic cerebral ischemia, cobined with chronic heart failure there was revealed more significant change of functional test, than a ruler test measuring blood flow velocity in carotid arteries. The most demonstrative ones were the test, characterizing vasodilatation of cerebral arteries.

Key words: cerebral hemodynamics, transcranial dopplerography, chronic cerebral ischemia, chronic heart failure.

Контактное лицо:

Трифонов Юрий Евгеньевич

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии
ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России
e-mail: yuritrif@yandex.ru

Далее идет текст статьи...

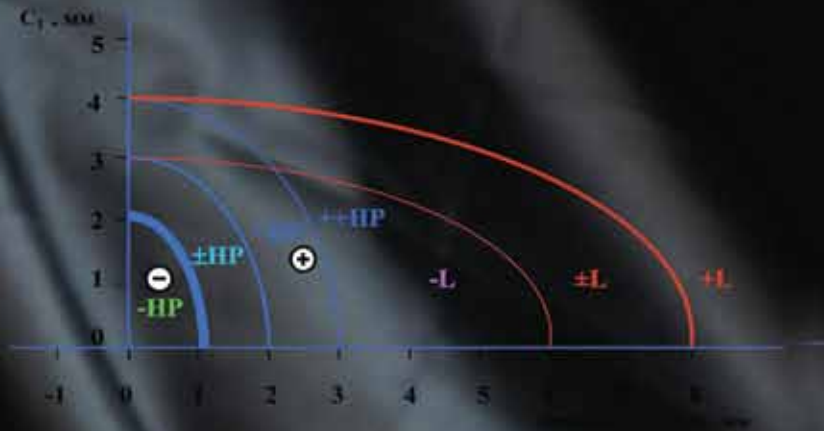
Литература

1. Гераскина Л.А. Клиническая оценка церебральной и центральной и центральной гемодинамики у больных гипертонической энцефалопатией и хронической сердечной недостаточностью / Л.А. Гераскина, А.В. Фоякин, В.В. Машин, Т.В. Машина // Сердечная недостаточность. — 2010. — № 7. — С. 40-47.
2. Москаленко Ю.Е. Мозговое кровообращение / Ю.Е. Москаленко // Болезни сердца и сосудов: руководство для врачей [под ред. Е.И. Чазова]. — М.: Медицина, 1992. — Т. 1. — Глава 11. — С. 114-124.
3. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. / А.А. Ильченко // Руководство для врачей. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. — 880 с.
4. Ильченко А.А. Этапное хроматическое дуоденальное зондирование. / А.А. Ильченко, В.А. Максимов, А.Л. Чернышев и др. // Методические рекомендации. — Москва. — 2004. — 26 с.
5. Ануфриенко Е.В. К вопросу о взаимосвязях заболеваний печени с патологией щитовидной железы / Е.В. Ануфриенко, А.И. Пальцев // Тезисы докл. Всероссийской конферен-

- ции «Компенсаторно-приспособительные процессы: фундаментальные, экологические и клинические аспекты». — Новосибирск, 2004. — с. 99.
6. Агеев Ф.Т. Влияние современных медикаментозных средств на течение заболевания, качество жизни и прогноз больных с различными стадиями хронической сердечной недостаточности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ф.Т. Агеев. — Москва, 1997. — 48 с.
7. Cloyd J. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly / J. Cloyd, W. Hauser, A. Towne // Epilepsy Res. — 2006. — Vol. 68 (3). — P. 39-48.
8. Hauser W.A. Epidemiology of Epilepsy / W.A. Hauser // Acta Neurologica Scandinavica. — 1995. — Vol. 162 (7). — P. 17-21.
9. Barbara L. A comparative study of chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid as cholesterol gallstone dissolving agents / L. Barbara. — MTP Press, Lancaster. — 1983. — P. 367-370.
10. Carey M.C. Formation and growth of cholesterol gallstones: the new synthesis. In: Fromm H., Leuschner U. (eds.) Bile Acids-Cholestasis-Gallstones / M.C. Carey. — Kluwer. — 1996. — P. 147-175.
11. Falk S.A. Thyroid Disorders / S.A. Falk // New York, Pergamon Press, 1997. — 351 p.

С уважением, редакция журнала
«дневник казанской медицинской школы»

HELICOBACTER PYLORI?



Уважаемые коллеги!

29 ноября 2013 г.

в ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России
(420012, г. Казань, ул. Муштары, 11)

в рамках

«Казанской школы терапевтов»

состоится

Республиканская

научно-практическая конференция

«Актуальные вопросы гастроэнтерологии»

Приглашаем принять участие

в конференции!

Контакты: rgsbancorp@mail.ru