



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

Главный редактор — **Сторожаков Г.И.**, академик РАН, д.м.н., проф.
Зам. главного редактора — **Ильченко Л.Ю.** (Москва), д.м.н., проф.

Редакционная коллегия

Бойцов С.А. (Москва), д.м.н., проф.
Боровков Н.Н. (Н. Новгород), д.м.н., проф.
Верткин А.Л. (Москва), д.м.н., проф.
Волкова Н.И. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.
Гендлин Г.Е. (Москва), д.м.н., проф.
Карабиненко А.А. (Москва), д.м.н., проф.
Михайлов А.А. (Москва), д.м.н., доцент
Михин В.П. (Курск), д.м.н., проф.
Ойроткинова О.Ш. (Москва), д.м.н., проф.
Сайфутдинов Р.И. (Оренбург), д.м.н., проф.
Сидоренко С.В. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.
Стаценко М.Е. (Волгоград), д.м.н., проф.
Терентьев В.П. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.
Ткачева О.Н. (Москва), д.м.н., проф.
Чесникова А.И. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.
Ягода А.В. (Ставрополь), д.м.н., проф.
Якушин С.С. (Рязань), д.м.н., проф.

Редакционный совет

Васюк Ю.А. (Москва), д.м.н., проф.
Кактурский Л.В. (Москва), д.м.н., проф.
Камышева Е.П. (Н. Новгород), д.м.н., проф.
Мазуров В.И. (Санкт-Петербург), член-корр. РАН, д.м.н., проф.
Малеев В.В. (Москва), академик РАН, д.м.н., проф.
Мухин Н.А. (Москва), академик РАН, д.м.н., проф.
Насонов Е.Л. (Москва), академик РАН, д.м.н., проф.
Никитин Ю.П. (Новосибирск), академик РАН, д.м.н., проф.
Симоненко В.Б. (Москва), член-корр. РАН, д.м.н., проф.
Скворцова В.И. (Москва), член-корр. РАН, д.м.н., проф.
Туев А.В. (Пермь), д.м.н., проф.
Тюрин В.П. (Москва), д.м.н., проф.
Федосеев Г.Б. (Санкт-Петербург), академик РАН, д.м.н., проф.
Хохлов А.Л. (Ярославль), д.м.н., проф.
Шляхто Е.В. (Санкт-Петербург), член-корр. РАН, д.м.н., проф.
Яковлев С.В. (Москва), д.м.н., проф.

Научно-практический
журнал для работников
здравоохранения

Включён в Перечень
ведущих рецензируемых
периодических изданий
ВАК Минобрнауки РФ



www.medarhive.ru
ИЮНЬ 2015

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Общество с ограниченной ответственностью «Синапс»
115088, Москва, ул. Угрешская, д. 2, стр. 145
Тел.: (495) 777-41-17
E-mail: info@medarhive.ru

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Ольга Александровна Чернова
o_chernova@medarhive.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ

115088, Москва, ул. Угрешская, д. 2, стр. 145
Тел.: (495) 777-41-17

Научные консультанты

Екатерина Сергеевна Иванова, к. м. н.
Владимир Эрнстович Медведев, к.м.н.

Медицинский редактор

Надежда Былова, к.м.н.
mededitor@medarhive.ru

Верстка

Виталий Котов

Отдел распространения и рекламы

Александр Мазуров
reklama@medarhive.ru

Тираж 3000 экземпляров.

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор).

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС77-45961 от 26 июля 2011 г.

Отпечатано в типографии «Onebook.ru»

ООО «Сам Полиграфист»
129090, г. Москва, Протопоповский переулок, д. 6
www.onebook.ru

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.
Ответственность за содержание рекламы несут компании-
рекламодатели.

Ⓐ авторский материал

Ⓟ публикации на правах рекламы

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале
«Архивъ внутренней медицины»,
размещение таких материалов в любых СМИ и Интернете
допускается только по согласованию с редакцией.

Распространяется по подписке.



СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные статьи

Я.М. Вахрушев, М.В. Ляпина
Комплексная клинико-функциональная оценка тонкой кишки при метаболическом синдроме 3

А.М. Назаров
Возможности и приоритеты мониторинга диспансеризации больных стенокардией 10

*Г.М. Кульниязова, С.Г. Давидович,
А.Н. Сейпенова, Ф.С. Саулеева*
Оптимизация диагностики пролапса митрального клапана и особенности его течения в детском возрасте 14

Н.Е. Найденова, Е.Н. Лобыкина
Частота факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний среди взрослого населения томской области (по результатам деятельности центра здоровья) 18

Н.Ю. Кононова, И.Л. Иванова, Т.Е. Чернышова
Анализ показателей качества жизни у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани 23

С.А. Матякубова
Коррекция дисфункции эндотелия у женщин группы риска развития гестационной гипертензии 26

Н.Т. Ватутин, М.И. Зинкович, А.Н. Шевелев
Распространенность нарушения функции почек у пациентов с острым коронарным синдромом 30

А.А. Снеткова, Н.Ю. Тимофеева, Т.В. Адашева
Новые возможности диагностики хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа 33

Разбор клинических случаев

Л.М. Фархутдинова, А.Л. Бруй
Возрастные особенности диффузного токсического зоба. Случай из практики 40

А.Ю. Ищенко, Н.А. Былова
Клинический случай некорректированной атриовентрикулярной коммуникации у пациента 32 лет 45

З.А. Гончарова, С.С. Лунева, С.И. Сенин
ПсевдоВильсон-Коновалов — возвращение к примату клинического диагноза в XXI веке 48

Н.А. Былова
Контрольная работа по терапии 54

Внимание, конкурс!

*А.Е. Шуганов, Ф.Н. Палеев, Н.А. Распопина,
Ж.М. Салмаси, Е.Г. Шуганов*
Особенности иммунного воспаления у больных с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой 56

*С.А. Рачина, Р.С. Козлов, Н.Н. Дехнич,
А.А. Бобылев, О.Д. Барашко*
Антибактериальная терапия тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: обзор рекомендаций и клинические примеры 63

Рациональная фармакотерапия

Е.П. Кривошеков, И.А. Мигунов
Современный подход в лечении острого тромбоза глубоких вен препаратом ривароксабан 75

Правила для авторов 79

Я.М. Вахрушев, М.В. Ляпина*

ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия», кафедра пропедевтики внутренних болезней, г. Ижевск.

КОМПЛЕКСНАЯ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Резюме

Цель исследования: комплексное изучение функционального состояния тонкой кишки (ТК) при метаболическом синдроме (МС).

Материалы и методы. Обследовано 120 больных с МС. В подтверждении МС использованы критерии диагностики, предложенные Всероссийским научным обществом кардиологов в 2009 году. При обследовании ТК, помимо клинических данных, использованы результаты исследования моторной, пищеварительной и всасывательной функций. Изучены особенности изменений гормонального, вегетативного статуса и липидного обмена у больных с МС.

Результаты. У большинства (82,9%) больных МС отмечены клинические местные и общие признаки поражения ТК. При изучении функционального состояния ТК отмечены нарушения на всех этапах гидролизно-резорбционного конвейера на фоне гипомоторной дискинезии в постпрандиальном периоде и гиперсимпатикотонии у больных с МС. Выявлены патогенетические закономерности, касающиеся роли гормонов в нарушении пищеварительной, всасывательной и двигательной функций кишечника при МС.

Заключение. Результаты наших исследований позволяют полагать, что изменения функционального состояния ТК, выявленные при МС, являются важным звеном сложного патогенетического круга метаболического синдрома.

Ключевые слова: метаболический синдром; функциональное состояние тонкой кишки; гормоны; вегетативный статус.

Abstract

Aim: complex investigation of the small intestine functional condition in metabolic syndrome.

Materials and methods. 120 patients with metabolic syndrome were examined. We used clinical data and complex examination of the small intestine function. Hormon and vegetative status in patients with metabolic syndrome were estimated.

Results. In majoriti of patients (82,9%) the clinical local and common signs of small intestine lesion were revealed. In study of intestine function the disturbances in all stages of hydrolysis and resorbtion simultaneously with hypomotor dyskinesic of small intestine in postprandial period and hypersympaticotonia were found. The role of hormones in disturbances of digestion, absorbtion and motor function was revealed.

Conclusion. Changes of the small intestine functional condition take the important part in metabolic syndrome its progressing.

Key words: metabolic syndrome; small intestine functional condition; hormones; vegetative status.

ДГР — дуодено-гастральный рефлюкс, ДПК — двенадцатиперстная кишка, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИМТ — индекс массы тела, КА — коэффициент атерогенности, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, МС — метаболический синдром, ОТ — окружность талии, ПЭГЭГ — периферическая электрогастроэнтерография, Тг — триглицериды, ТК — тонкая кишка, ТТГ — тиреотропный гормон, Хс — общий холестерин

Метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс глубоких обменных нарушений, сопровождающихся абдоминальным ожирением, артериальной гипертензией, дислипидемией, сахарным диабетом 2-го типа или нарушением толерантности к глюкозе и сопряжённой с ними инсулинорезистентностью [3, 12, 22, 24, 26, 27, 28]. Основные составляющие каскада нарушений при МС тесно связаны с функциональным состоянием пищеварительной системы. Органы пищеварения могут играть триггерную роль в патогенезе основных кластеров МС, нередко и сами они становятся органа-

ми-мишенями и конечными этапами проявлений дислипидемии [4, 5, 11]. Пищеварительный тракт можно рассматривать как главную «репетиционную сцену» МС, где уже на ранних стадиях формируются основные патогенетические механизмы данного синдрома [2].

В последнее время большой интерес вызывает изучение роли тонкой кишки (ТК) в развитии МС, являющейся одним из центральных органов в регуляции обмена веществ [6, 7, 15]. Тем не менее, у пациентов с МС функциональное состояние ТК изучено недо-

*Контакты. E-mail: lyapin.ew@yandex.ru. Телефон: +7 (912) 769-33-19

статочно. Это связано с трудоёмкостью и инвазивностью методик исследования ТК.

Задачами нашей работы являлись, во-первых, характеристика клинического течения энтерального поражения при МС, во-вторых, комплексное исследование функционального состояния ТК, в-третьих, изучение роли нейро-гормональных факторов в нарушении функций ТК, и, наконец, выяснение сопряжённости нарушений функций ТК и липидного обмена.

Материалы и методы

Обследовано 120 больных с МС, который подтверждался с помощью критериев диагностики, предложенных Всероссийским научным обществом кардиологов в 2009 г [10]. Больные были в возрасте от 32 до 75 лет. Женщин было 66 (55,0%), мужчин — 54 (45,0%). Средний возраст у мужчин составил $49,45 \pm 1,55$ лет, у женщин — $58,61 \pm 1,8$ лет. В результате комплексных исследований нами выявлены патологические изменения пищевода у 57% больных с МС, заболевания печени и билиарного тракта — у 41%, патологические изменения со стороны желудка и двенадцатиперстной кишки — у 63%, заболевания поджелудочной железы — у 89%.

Основные методы обследования для выявления ожирения включали антропометрию — измерение веса, роста, окружности талии (ОТ), расчет индекса массы тела (ИМТ). ИМТ (индекс Кетле) определяли по формуле: $\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Состояние вегетативного тонуса у больных с МС оценивали по индексу Кердо, который рассчитывали по формуле: $(1 - \text{диастолическое артериальное давление} / \text{пульс}) \times 100$. Величину индекса Кердо оценивали по номограмме, значения выше +5 расценивали как преобладание симпатического тонуса, ниже -5 — преобладание парасимпатического тонуса [28].

Состояние углеводного обмена оценивали с помощью перорального глюкозотолерантного теста путем исследования содержания глюкозы в капиллярной крови натощак и через 1 и 2 часа после перорального приема 75 г глюкозы, растворённой в 200 мл воды.

Оценка липидного обмена проводилась по содержанию в плазме крови общего холестерина (Хс), Хс липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (Тг). Уровень Хс, ХсЛПВП, Тг определяли на анализаторе FP-901(M) фирмы «Labsystems» (Finland), полученные результаты выражали в ммоль/л. В соответствии с полученными данными определяли коэффициент атерогенности (КА) по формуле

$$\text{КА} = (\text{Хс} - \text{ХсЛПВП}) / \text{ХсЛПВП},$$

при этом КА от 3 до 4 соответствовал умеренному риску, $\text{КА} \geq 4$ — высокому риску развития сердечно-сосудистых осложнений.

Изучение базального уровня гормонов в периферической крови (инсулина, кортизола, гастрин, тиреотропного гормона — ТТГ, свободного тироксина — T_4) проводилось методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа с помощью анализатора IMMULITE фирмы «Siemens». Исходя из концентрации иммунореактивного инсулина и глюкозы, рассчитывался индекс инсулинорезистентности НОМА-IR по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = \text{инсулин натощак (мкМЕ/мл)} \times \\ \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} : 22,5$$

Для изолированного исследования резорбтивных процессов использованы вещества, не подвергающиеся ферментативной обработке в кишке: глюкоза, D-ксилоза. Концентрацию глюкозы в крови натощак и прирост её в течение двух часов после нагрузки углеводами определяли глюкооксидантным энзиматическим методом. Содержание D-ксилозы в моче определяли методом, предложенным Roe и Rice, после приёма её внутрь в количестве 5 г в пятичасовой порции мочи. Состояние пристеночного пищеварения оценивалось по результатам усвоения в тонкой кишке дисахарида сахарозы. Для характеристики полостного пищеварения в тонкой кишке использована проба с растворимым крахмалом. У всех обследованных проводили изучение копрограммы и определение эластазы-1 в кале.

В изучении моторно-эвакуаторной функции ТК применялась периферическая электрогастроэнтерография (ПЭГЭГ) с использованием приборов ЭП-4М, модифицированного нами частотным фильтром для измерения биопотенциалов ТК, и «Гастроскан-ГЭМ» (НПП «Исток-Система» г. Фрязино). Исследование проводили в два этапа: 1 этап — утром натощак — 40 минут; 2 этап — после стандартного завтрака (200 мл тёплого чая, 4г сахара, 100г белого хлеба) — 40 минут. Проведение 2-х этапов исследования позволяет оценивать функциональную и органическую патологию ЖКТ, особенно его верхних отделов — желудка, двенадцатиперстной кишки (ДПК) и тощей кишки [19, 20]. При этом учитывали числовые значения, характеризующие энергию (суммарную (Pi) и по частотным спектрам (Ps)), процентное отношение вклада каждого отдела ЖКТ в суммарную мощность (Pi/Ps), ритмичность сокращений каждого отдела ЖКТ (Kritm), а также коэффициент соотношения (Pi/P(i+1)), представляющий собой отношение электрической активности вышележащего отдела к нижележащему (последний характеризует эвакуаторную функцию). На основе анализа ритма, часто-

ты сокращений и амплитуды зубцов определялся тип двигательной активности ТК.

Результаты специальных лабораторно-инструментальных исследований сравнивали с показателями контрольной группы, которую составили 45 практически здоровых лиц.

Результаты исследования представлены в международных единицах СИ и подвергнуты статистической обработке, которая включала традиционные методики вычисления относительных (Р) и средних величин (М) с определением их ошибки ($\pm m$). Оценка достоверности различий показателей и средних величин осуществлялась с использованием параметрических (критерий Стьюдента (t), достоверными считались различия при $p < 0,05$) критериев. Для определения наличия связи между признаками использовался коэффициент парной корреляции Пирсона (r).

Результаты и обсуждение

Обязательный критерий МС — центральный тип ожирения (ОТ более 94 см у мужчин, более 80 см у женщин), наблюдался у всех (100%) исследуемых больных. При этом избыточную массу тела (ИМТ = 25 — 29,9 кг/м²) имели 23 пациента (48,9%), ожирение I степени (ИМТ = 30 — 34,9 кг/м²) — 63 (52,8%), ожирение II степени (ИМТ = 35 — 39,9 кг/м²) — 23 (18,9%), ожирение III степени (ИМТ 40 кг/м² и более) — 11 (9,4%).

Нарушения углеводного обмена носили различный характер: нарушенная гликемия натощак была выявлена у 21 больного (47,5%), у остальных больных (52,5%) наблюдалось нарушение толерантности к глюкозе. Повышение показателя индекса НОМА выявлено у всех больных, включенных в исследование. Средний уровень индекса НОМА соответствовал $4,22 \pm 0,8$ и был выше среднего показателя контрольной группы — $2,05 \pm 0,00$, $p < 0,05$. При этом превышение этого показателя более чем в 2 раза отмечалось у 50% пациентов, что свидетельствует о наличии выраженной инсулинорезистентности.

Основными клиническими симптомами поражения кишечника при МС были вздутие живота (82,9%), чувство тяжести в животе после еды (43%) и нарушение стула (63%) в виде запора (29%), полифекалии (47%), диареи (32%), чередования запоров и поносов (18%). В 66,5% случаев отмечен болевой синдром в околопупочной области, характерный для поражения тонкой кишки.

При физикальном обследовании выявлены симптомы полигиповитаминоза и качественных расстройств трофики, как проявления общего энте-

рального поражения (ломкость ногтей, выпадение волос, сухость кожи, фолликулярный кератоз, ангулярный стоматит, кровоточивость дёсен, глоссит) у 48% больных. Обложенность языка желтовато-белым налётом выявлена в 96,7% случаев, болезненность в точке Поргеса и околопупочной области — в 62%, болезненность при пальпации отделов толстой кишки — в 35,0% случаев.

У больных с МС наблюдается нарушение мембранного и полостного этапов пищеварения. Так, при проведении нагрузочной пробы с сахарозой прирост уровня глюкозы в течение 30 минут в сравнении с контролем ($2,5 \pm 0,14$ ммоль/л) существенно не отличался ($2,6 \pm 0,22$ ммоль/л, $p > 0,05$), а через 60 минут был достоверно ниже ($1,36 \pm 0,26$ ммоль/л и $2,7 \pm 0,38$ ммоль/л, соответственно, $p < 0,05$). Изменение усвоения сахарозы может быть связано не только с подавлением собственно кишечного пищеварения, но и с нарушением адсорбции ферментов (главным образом панкреатических), принимающих участие в мембранном пищеварении. Деятельность этих двух систем тесно связана [16, 21].

Несмотря на более высокий уровень гликемии натощак, прирост после приёма крахмала, в сравнении с контролем, у больных был достоверно ниже как через 30 минут ($0,4 \pm 0,02$ ммоль/л и $1,54 \pm 0,31$ ммоль/л, соответственно, $p < 0,01$), так и через 60 минут ($0,36 \pm 0,06$ ммоль/л и $1,65 \pm 0,41$ ммоль/л, соответственно, $p < 0,01$), что указывает на нарушение полостного пищеварения в ТК при МС. У больных с МС в среднем содержание эластазы-1 в кале составило $196,1 \pm 12,28$ мкг/г, что было существенно ниже в сравнении с контролем — $500,33 \pm 28,51$ мкг/г ($p < 0,01$). Содержание нейтрального жира в кале выявлено у 40% пациентов, синдром креатореи, характеризующийся преимущественно наличием мышечных волокон без исчерченности — у 76%, амилорея выявлена у 55% пациентов.

При исследовании резорбционной функции ТК с помощью нагрузочной пробы с глюкозой в течение 30 минут прирост гликемии был сопоставим с контрольной группой ($2,68 \pm 0,12$ ммоль/л и $2,71 \pm 0,21$ ммоль/л, $p > 0,05$), а через 60 мин был более выраженным, чем в группе здоровых лиц ($3,09 \pm 0,15$ ммоль/л и $2,87 \pm 0,44$ ммоль/л, $p > 0,05$). Однонаправленные изменения всасывательной функции тонкой кишки установлены при использовании теста с D-ксилозой. У больных с МС отмечено повышение резорбции D-ксилозы в ТК в сравнении с контрольной группой — $2,05 \pm 0,05$ г/л и $1,82 \pm 0,08$ г/л соответственно, $p < 0,05$.

В изменении этапов пищеварительного процесса в тонкой кишке у больных при патологии желудочно-кишечного тракта участвуют механизмы компенсации и перераспределения нарушенных функ-

Таблица 1. Показатели двигательной функции тонкой кишки у больных с метаболическим синдромом

Показатели	Исследование натощак (n = 48)			Исследование через 1 час после пищевой нагрузки (n = 48)		
	Нормотоника (n = 20)	Гипотоника (n = 12)	Гипертоника (n = 16)	Нормотоника (n = 9)	Гипотоника (n = 34)	Гипертоника (n = 5)
Частота, цикл/мин (больные с МС)	6,3±0,43	3,44±0,12*	9,38±0,69*	9,4±1,05	5,04±0,74*	14,2±0,81*
Частота, цикл/мин (контрольная группа)	6,02 ± 0,24			8,9 ± 0,68		
Амплитуда, мВ (больные с МС)	0,08±0,012	0,03±0,001*	0,39±0,07*	0,24±0,03	0,05±0,003*	0,48±0,02*
Амплитуда, мВ (контрольная группа)	0,09 ± 0,002			0,21 ± 0,003		

Примечание: * — достоверные изменения по отношению к контролю ($p < 0,05$), n — число наблюдений.

ций [14, 17]. С этим согласуются результаты наших корреляционных исследований, когда между приростом гликемии после нагрузки сахарозой и концентрацией D-ксилозы в моче наблюдается средней силы обратная связь ($r = -0,47$; $p < 0,05$), то есть при угнетении пристеночного пищеварения активность резорбционной функции возрастает. Между приростом гликемии после нагрузки крахмалом и показателями экскреции D-ксилозы также отмечена умеренная обратная связь ($r = -0,53$; $p < 0,05$).

При проведении электроэнтерографии с помощью ЭГГ-4М натощак у 42 % больных с МС наблюдался нормотонический и нормокинетический тип сокращений ТК, у 33 % — гиперкинетическая дискинезия, у 25 % — гипокинетическая дискинезия ТК (табл. 1).

Через 1 час после стандартного завтрака у большинства больных (81 %) имело место нарушение моторной функции ТК. При этом значительно преобладала гипотоническая дискинезия ТК на фоне снижения частоты сокращений в минуту (у 71,5 % больных). У 9,5 % исследуемых наблюдалась гипертоническая тахикинезия. Лишь в 19 % случаев биоэлектрическая активность ТК была сопоставима с данными контрольной группы.

По результатам гастроэнтеромониторинга на ГЭМ-01 «Гастроскан-ГЭМ» у большинства больных с МС (70 %) электрическая активность ДПК, тощей и подвздошной кишок натощак повышена по сравнению с контрольной группой. В пищевую фазу электрическая активность тощей и подвздошной кишок сопоставима с контролем. Электрическая активность ДПК в постпрандиальном периоде у 70 % больных низкая, что свидетельствует о недостаточном ответе ДПК на пищевую стимуляцию при МС (рис. 1).

Дискоординация моторики между желудком и ДПК усугубляется в постпрандиальном периоде, при этом у 40 % больных появляется дуодено-гастральный

рефлюкс (ДГР), который не наблюдался в тощачовую фазу исследования. Несмотря на то, что коэффициент соотношения ДПК/тощая кишка натощак у большинства больных (70 %) не изменён, в пищевую фазу у 60 % имеет низкие значения, что свиде-

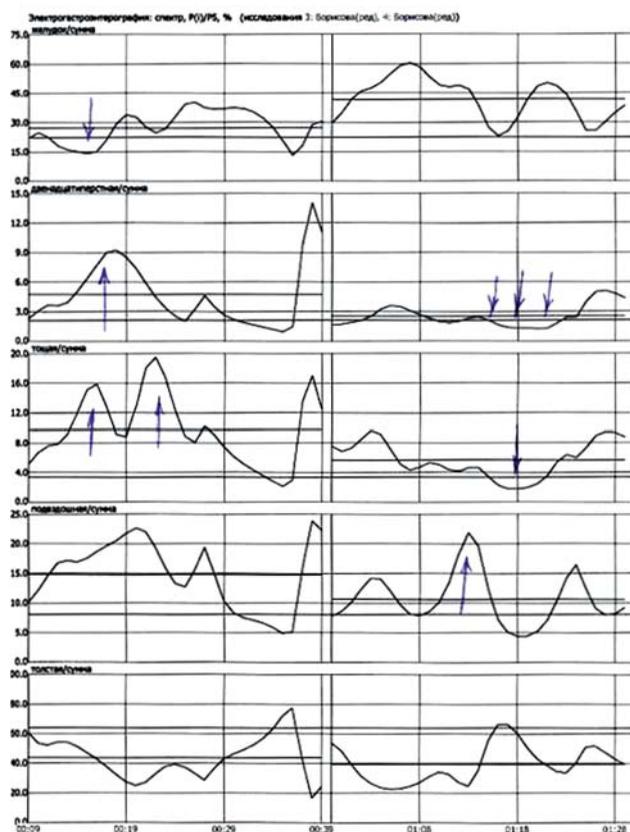


Рисунок 1. Электрогастроэнтерография: спектр, P_i/P_s , %. Тошачовая фаза (слева) — электрическая активность желудка снижена, электрическая активность ДПК и тощей кишки повышена, пищевая фаза (справа) — электрическая активность желудка повышается, электрическая активность ДПК и тощей кишки снижена.

тельствует о снижении эвакуации из ДПК в тощую в постпрандиальном периоде. Между подвздошной и толстой кишками наблюдается дискоординация моторики, усугубляющаяся после пищевой стимуляции (рис. 2).

Коэффициент ритмичности ДПК у 40% больных снижен в обе фазы исследования, у 50% — не изменён и лишь в 10% случаев повышен. Значительное снижение ритмичности сокращений наблюдается на частотах тощей, подвздошной и толстой кишок как натощак, так и в постпрандиальном периоде, что указывает на ослабление пропульсивных сокращений кишечника у больных с МС.

Функционирование пищеварительной системы, включающее сопряжение моторики, секреции и всасывания регулируются сложной системой нервных и гормональных механизмов [8]. Однако исследований зависимости гидролизно-резорбционной и моторно-эвакуаторной функций кишечника от гормонов в крови у больных с МС мы не встретили.

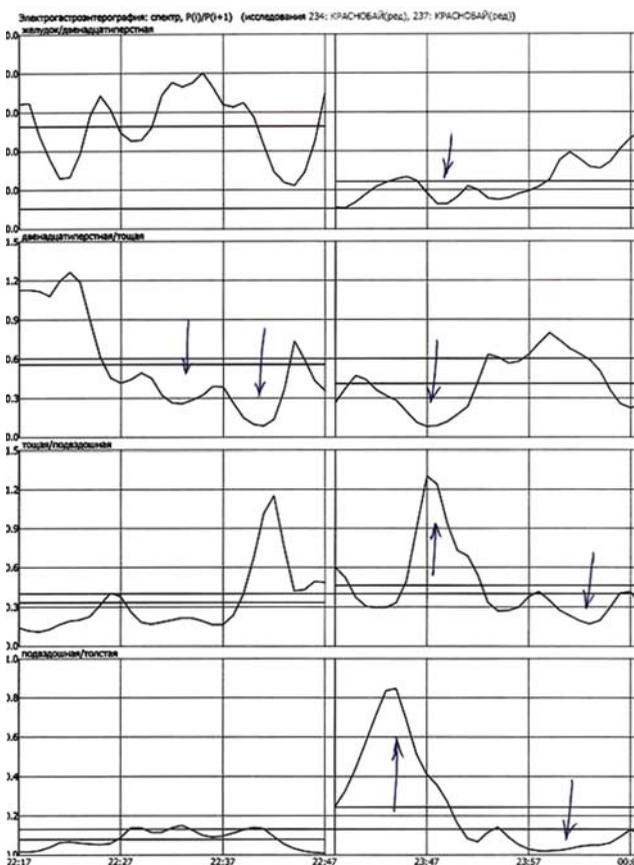


Рисунок 2. Электрогастроэнтерография: спектр, $P_i/P(i+1)$. Тощачовая фаза (слева) – коэффициент соотношения ДПК/тощая кишка снижен, пищевая фаза (справа) – коэффициенты соотношения желудок/ДПК, ДПК/тощая кишка снижены, дискоординация моторики подвздошной и толстой кишок.

У больных с МС нами отмечено повышение базального уровня гастрина, инсулина, кортизола и ТТГ, снижение уровня свободного T_4 в крови (табл. 2).

Для выяснения роли гормональных факторов в нарушениях гидролиза и резорбции в ТК у больных с МС, проведены корреляционные исследования между гормонами и показателями функционального состояния ТК. Так, выявлена обратная связь между полостным пищеварением и уровнями кортизола и инсулина, то есть на фоне повышения уровня кортизола и инсулина наблюдается угнетение процессов полостного пищеварения в кишечнике. Выявлена прямая связь между мембранным пищеварением и уровнем инсулина крови, то есть отмечено однонаправленное повышение мембранного пищеварения и уровня инсулина. Связь между резорбцией глюкозы и D-ксилозы и уровнем кортизола отсутствовала. Между уровнем инсулина и показателями всасывания глюкозы и D-ксилозы выявлена умеренная прямая зависимость (табл. 3).

Проведённый корреляционный анализ показал умеренную отрицательную связь между уровнем гастрина и электрической активностью (P_i/P_s) желудка и ДПК, между уровнем гастрина и коэффициентом соотношения ($P_i/P(i+1)$) желудка к ДПК, в итоге приводящие к замедлению эвакуации химуса из желудка и ДПК и возникновению ДГР (табл. 4).

При повышении уровня кортизола наблюдается снижение скорости эвакуации из ДПК и уменьшение электрической активности ТК. Полученные нами данные согласуются с ранее проведёнными исследованиями [9, 18], показавшими, что избыток эндогенных кортикостероидов в организме оказывает расслабляющее действие на гладкую мускулатуру органов, вызывая снижение их моторики, амплитуды сокращений, снижение давления в области сфинктеров. Зависимость нарушений моторной функции ЖКТ от уровней инсулина, ТТГ и T_4 была незначительной. Кроме того, в нарушении моторики ТК нельзя исключить и роль активизации симпатической нервной системы [13, 23], являющейся признаком МС [1, 3, 22]. Проведённый нами анализ индекса Кердо показал, что у 86% больных с МС наблюдается преобладание симпатического тонуса.

Снижение скорости эвакуации пищевого химуса по ТК у больных с МС способствует нарушению соотношения питательных веществ в составе потока, тем самым изменяя темп их переноса из энтеральной во внутреннюю среду, усугубляя метаболические нарушения, в том числе обмен липидов. Так, уровень общего Хс у больных был выше ($6,08 \pm 0,16$ ммоль/л, $p < 0,05$), чем в группе контроля ($4,99 \pm 0,32$ ммоль/л и $2,28 \pm 0,17$ ммоль/л, соответственно). Наряду с этим наблюдалась ги-

Таблица 2. Данные исследования базального уровня гормонов у больных с МС

Обследуемые группы	Гастрин (пг/мл)	Кортизол (нмоль/л)	Инсулин (мкМЕ/л)	ТТГ (мкМЕ/л)	Т ₄ (св) (пмоль/л)
Больные с МС	180,9±23,0** n=25	547,9 ± 49,6 ** n=25	15,4 ± 1,86 * n=25	3,01 ± 0,14* n=29	16,1 ± ,21* n=29
Контрольная группа	66,14 ± 2,44 n=20	419,4 ± 12,81 n=20	10,46 ± 0,66 n=20	2,09 ± 0,08 n=20	18,9 ± 0,27 n=20

Примечание: n — число наблюдений; * — достоверность по отношению к группе контроля, $p < 0,05$; ** — достоверность по отношению к группе контроля, $p < 0,01$.

Таблица 3. Показатели корреляции между уровнями гормонов и некоторыми показателями функционального состояния тонкой кишки

Функциональные пробы	Гастрин	Инсулин	Кортизол	ТТГ	Т ₄
Прирост гликемии после нагрузки глюкозой	- 0,74 $\rho < 0,01$	+ 0,58 $\rho < 0,05$	- 0,18 $\rho > 0,05$	- 0,64 $\rho < 0,01$	+ 0,25 $\rho > 0,05$
Прирост гликемии после нагрузки сахарозой	+ 0,13 $\rho > 0,05$	+ 0,49 $\rho < 0,05$	+ 0,49 $\rho < 0,05$	- 0,21 $\rho > 0,05$	+ 0,61 $\rho > 0,01$
Прирост гликемии после нагрузки крахмалом	- 0,39 $\rho < 0,05$	- 0,26 $\rho > 0,05$	- 0,38 $\rho < 0,05$	+ 0,05 $\rho > 0,05$	+ 0,42 $\rho < 0,05$

Примечание: ρ — достоверность показателя.

Таблица 4. Показатели корреляции между уровнями гормонов и некоторыми показателями МЭФ желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с МС

Гормоны	Электрическая активность (Pi/Ps) желудка	Электрическая активность (Pi/Ps) ДПК	Коэффициент соотношения (Pi/P(i+1)) желудок/ДПК	Коэффициент соотношения (Pi/P(i+1)) ДПК/тощая кишка
Гастрин	- 0,44 $\rho < 0,05$	- 0,13 $\rho > 0,05$	- 0,42 $\rho < 0,05$	- 0,57 $\rho < 0,05$
Инсулин	+ 0,22 $\rho > 0,05$	- 0,06 $\rho > 0,05$	- 0,04 $\rho > 0,05$	- 0,36 $\rho < 0,05$
Кортизол	- 0,42 $\rho < 0,05$	- 0,33 $\rho < 0,05$	- 0,14 $\rho > 0,05$	- 0,44 $\rho < 0,05$
ТТГ	- 0,12 $\rho > 0,05$	- 0,13 $\rho > 0,05$	- 0,05 $\rho > 0,05$	- 0,17 $\rho > 0,05$
Т ₄	+ 0,32 $\rho < 0,05$	+ 0,04 $\rho > 0,05$	+ 0,01 $\rho > 0,05$	+ 0,16 $\rho > 0,05$

Примечание: ρ — достоверность показателя.

пертриглицеридемия ($2,85 \pm 0,34$ ммоль/л, $\rho < 0,05$) в сравнении с контролем ($1,48 \pm 0,29$ ммоль/л) и снижение содержания ХсЛПВП — $0,86 \pm 0,14$ ммоль/л (в контрольной группе — $1,4 \pm 0,11$ ммоль/л, $\rho < 0,05$). У большинства больных с МС (97%) было выявлено повышение уровня коэффициента атерогенности (КА) — $5,21 \pm 0,28$, при этом средний риск (КА от 3 до 4) наблюдался у 27,6%, высокий риск (КА > 4) — у 69,4% больных. При корреляционном анализе выявлена умеренная отрицательная зависимость между показателями резорбции D-ксилозы ($r = -0,68$), глюкозы ($r = -0,42$) в ТК и частотой её сокращений, умеренная отрицательная связь между уровнем коэффициента атерогенности и частотой и амплитудой сокращений ТК ($r = -0,53$, $r = -0,48$, соответственно).

Заключение

У всех больных с МС выявлены клинические симптомы энтерального поражения, которые находятся в тесной зависимости от характера нарушений пищеварительной, всасывательной и двигательной функций тонкой кишки. Комплексное исследование пищеварительной и всасывательной функции тонкой кишки позволило уточнить характер нарушений мальдигестии и мальабсорбции при метаболическом синдроме.

На фоне угнетения полостного и пристеночного пищеварения обнаружено повышение резорбции глюкозы и D-ксилозы, сопряжённое со снижением электрической активности и замедлением эвакуации по

тонкой кишке в постпрандиальном периоде. При гипомоторной дискинезии тонкой кишки в постпрандиальном периоде создаются условия для более длительной экспозиции питательных веществ в энтеральной среде. Это, в свою очередь, способствует повышению уровня липидемии и гликемии (преимущественно за счёт моносахаридов), что на фоне инсулинорезистентности усугубляет формирование абдоминального ожирения у больных с метаболическим синдромом.

Исследование показателей моторно-эвакуаторной функции и гидролизно-резорбционного конвейера ТК с одной стороны и уровней гормонов и нейровегетативного статуса с другой позволило выявить новые патогенетические закономерности, касающиеся роли последних в нарушении функций кишечника у больных с МС. Результаты наших исследований позволяют утверждать, что поражение тонкой кишки, выявленное при МС, является важным звеном в сложном патогенетическом круге метаболического синдрома. Можно полагать, что с позиции коррекции функционального состояния ТК будут разработаны более эффективные способы лечения МС.

Ⓐ

Список литературы

- Алимова И.Л. Метаболический синдром у детей и подростков. М.:ГЭОТАР- Медиа; 2008.
- Буторова Л.И. Дислипидемия и патология органов пищеварения. Медицинский Вестник. 2012; 9 (586): 6-10.
- Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. РМЖ. 2001; 2: 56-60.
- Вахрушев Я.М., Волкова А.А. Дифференцированные подходы к лечению больных хроническим панкреатитом с сопутствующим метаболическим синдромом. Эксп. и клин. гастроэнтерология. 2011; 11: 33-36.
- Вахрушев Я.М., Волкова А.А. Специфическое динамическое действие пищи у больных хроническим панкреатитом с сопутствующим метаболическим синдромом. Тер. архив. 2012; 2: 49-52.
- Вахрушев Я.М., Ляпина М.В. Клинико-функциональная характеристика тонкой кишки при метаболическом синдроме. Эксп. и клин. гастроэнтерология. 2011; 9: 26-29.
- Вахрушев Я.М., Ляпина М.В. Изучение роли тонкой кишки в развитии метаболического синдрома. Тер. архив. 2012; 12: 62-65.
- Вахрушев Я.М., Крючкова В.И. Очерки по нейрогуморальной регуляции дыхательной и пищеварительной систем. Ижевск; 1993.
- Герман С.В., Степенко А.С., Гурвич Р.Н. Гиперкортицизм и моторика пищевода. Рос. журн. Гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1996; 4: 2.
- Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации (второй пересмотр). Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии. Москва 2009.
- Егорова Е.Г., Звенигородская Л.А., Лазебник Л.Б. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога. РМЖ. 2005; 26: 1706-1712.
- Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис; 2009.
- Лычкова А.Э. Серотониновая регуляция моторной функции тонкой кишки. Эксп. и клин. гастроэнтерология. 2011; 3: 130 — 135.
- Метельский С.Т. Физиологические механизмы всасывания в кишечнике. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2009; 3:51-56.
- Парфёнов А.И. Энтерология. М.: ООО «Медицинское информационное агенство»; 2009.
- Парфёнов А.И. Синдром нарушенного пищеварения (К 50-летию открытия А.М. Уголевым мембранного пищеварения). Эксп. и клин. Гастроэнтерология. 2008; 7: 76-81.
- Петухов А.Б., Лысков Ю.А., Морозов И.А. Энзиматический барьер слизистой оболочки тонкой кишки при патологии. «Санкт-Петербург — Гастро-2000». 2000; 1-2: 73.
- Положенкова Л.А., Герман С.В. Особенности клинической симптоматики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при избытке эндогенных стероидов в организме. Материалы Десятой Российской Гастроэнтерологической Недели. Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2004; 5: 13.
- Смирнова Г.О., Силуянов С.В. Периферическая электрогастроэнтерография в клинической практике. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2009.
- Ступин В.А. Функциональная гастроэнтерология. Инструментальные методы исследования. Пособие для врачей. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2009.
- Уголев А.М. Мембранный гидролиз и транспорт: новые данные и гипотезы. Л.; 1986.
- Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика; 2004.
- Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека. Т.3. М.: Мир; 1996.
- Avogaro P. Association of hyperlipidemia, diabetes mellitus and mild obesity. Acta Diabetol. Lat. 1967; 4: 572-590.
- Angelo J. Diabetes prevention: a review of current literature. Preventive Medicine. 2005; 5: 250-259.
- Balkau B. Eschwege E. Insulin resistance: an independent risk factor for cardiovascular disease? Diabetes. Obesity&Metab. 1999; 1: 23-31.
- Codario R. A. Type 2 diabetes, pre-diabetes, and the metabolic syndrome: the primary care guide to diagnosis and management. Humana Press. Inc. 2005.
- Kerdo I. Einaus der Blutzirkulation kalkulierten Index zur Beurteilung der vegetativen Tonuslage. Acta neurovegetativa 1966; 29 (2): 250-268.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

А.М. Назаров*

ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая больница»

ВОЗМОЖНОСТИ И ПРИОРИТЕТЫ МОНИТОРИНГА ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ БОЛЬНЫХ СТЕНОКАРДИЕЙ

Резюме

Целью исследования было определение результатов мониторинга диспансеризации больных стенокардией для принятия управленческих решений по первичной профилактике инфаркта миокарда (ИМ). Выявлено, что наблюдаемый уровень диспансеризации больных стенокардией существенно ниже требуемых норм. При этом диспансеризация как профилактическая технология не сопровождается снижением риска развития ИМ у больных стенокардией.

Ключевые слова: диспансеризация, стенокардия, вероятность развития инфаркта миокарда.

Abstract

The goal of the research was to value monitoring results of periodic health examination of the patients with stenocardia for management decision making within primary prevention of myocardial infarction. It was found the quality of periodic health examination of the patients with stenocardia is low. There is no mitigation of myocardial infarction risk in the patients with stenocardia within periodic health examination as preventive technology.

Key words: periodic health examination, stenocardia, myocardial infarction probability.

ИМ — инфаркт миокарда, ЛПУ — лечебно-профилактические учреждения, МСК — медицинские страховые компании, ППЖ — потерянные годы потенциальной жизни, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

Введение

В настоящее время активное исследование состояния общественного здоровья является неременным условием повышения эффективности управления здравоохранением [2,4]. Управление процессом развития здравоохранения при высоком темпе перемен, взятом Правительством РФ, опирается в разработку современных систем мониторинга, обеспечивающих достижение поставленных целей в полном объеме, в установленные сроки и при наивысшей эффективности использования ресурсов [6]. Следует выделить особую роль кардиологической службы в связи с тем, что, с одной стороны, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), особенно инфаркт миокарда (ИМ), занимают ведущее место в структуре причин смертности, инвалидности и временной утраты трудоспособности, а с другой — эффективная организация лечебно-диагностического процесса и системы профилактики может существенно снизить распространенность этой патологии и тяжесть наносимого ими урона [5].

Результаты крупных международных исследований свидетельствуют, что проводимая профилактика ССЗ в соответствии с общепринятыми стандар-

тами, позволяет добиться значительного их снижения [10]. Однако разрыв между медицинской наукой и практической медициной продолжает сохраняться. Ряд отечественных исследований, посвященных данной проблеме в кардиологии, выявил несоответствие реальной врачебной практики международным стандартам, в частности, в области профилактики и лечения ишемической болезни сердца [11]. В настоящее время диспансеризация как профилактическая технология имеет низкую эффективность [9], так как многие ее составляющие до конца не разработаны в организационном и методологическом плане [12].

Сегодня при одноканальном финансировании здравоохранения по системе обязательного медицинского страхования медицинские страховые компании (МСК) получают от лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) разностороннюю информацию о диагнозе больного, сроках, месте, результатах, стоимости лечения и т.д. То есть МСК — это та необходимая информационная среда, которая позволяет в оперативном режиме анализировать объективную информацию о результатах работы ЛПУ при различных заболеваниях, например, при ССЗ.

* Контакты. E-mail: a.m.nazarow@yandex.ru. Телефон: (3532) 31-49-01

Цель исследования: определить возможности МСК в мониторинге диспансеризации больных стенокардией, выявить приоритеты в данной работе и оценить ее результаты для принятия управленческих решений по первичной профилактике ИМ.

Материал и методы

Проведен мониторинг 4 126 115 обращений в ЛПУ области (поликлиника, скорая помощь, стационар) с различными заболеваниями, в том числе со стенокардией и ИМ, сделанных в течение двух лет 429 349 пациентами старше 20 лет из числа 670 000 застрахованных, имеющих полис обязательного медицинского страхования МСК «Согаз-мед», филиал в г. Оренбурге. Больных, обратившихся за медицинской помощью по поводу стенокардии, было 34 168, из них 1 168 в возрасте от 20 до 45 лет, 5 915 в возрасте 45 — 59 лет и 27 085 больных в возрасте 60 лет и старше. Они сделали 98 285 обращений в ЛПУ области. При обработке исходных данных использовались методы линейной статистики (нахождение среднего арифметического, дисперсии, стандартного отклонения, вероятностные характеристики, такие как условная вероятность события, формула Байеса [3]. Сравнение процентов проводилось по формуле установления статистических различий в процентах [3]. Обработку делали с помощью пакета программ Statistica 10 (Stat Soft, Ink., США) [4]. Данные по смертности от ИМ больных стенокардией были предоставлены Федеральным органом государственной статистики Оренбургской области. Потерянные годы потенциальной жизни (ППЖ) и соответствующий коэффициент, отражающий количество смертей от предотвратимых причин, рассчитывали по методическим рекомендациям по использованию показателя «потерянные годы потенциальной жизни» для обоснования приоритетных проблем здоровья населения России на федеральном, региональном

и муниципальном уровнях [7]. При расчете ППЖ определяли число лет, не дожитых больными стенокардией до 70 лет.

Результаты и обсуждение

Отношения количества больных со стенокардией к общему количеству больных, обратившихся в медицинские учреждения, по возрастным группам были следующими: в группе от 20 до 45 лет — 0,67 %, в группе от 45 до 59 лет — 5,3 %, в группе 60 лет и старше — 21,2 %. Исходя из полученных данных, можно говорить, что с увеличением возраста все большее количество больных из числа обращающихся в ЛПУ (СМП, поликлиника, стационар) имеют необходимость в медицинской помощи в связи со стенокардией. Отношение числа обращений со стенокардией к общему числу обращений со всеми заболеваниями как в поликлинике, так и в стационаре, и СМП было максимальным в возрастной группе больных 60 лет и старше, и минимальным в возрастной группе от 20 до 45 лет (таблица 1). Обращает внимание, что почти 12 % всех госпитализаций в стационар в возрастной группе 60 лет и старше делается по поводу стенокардии (таблица 1). Логично считать, что и процентное отношение финансовых средств, направленных на лечение стенокардии, к экономическим затратам на лечебно-диагностическую помощь всех заболеваний будет максимальным в группе 60 лет и старше.

При анализе числа обращений в группах больных стенокардией в возрасте от 20 до 45 лет, от 45 до 59 лет и от 60 и больше лет в поликлинику, СМП и стационар в течение двух лет в расчете на одного больного — выявлено, что максимальное число обращений в стационар и особенно в СМП было в группе больных стенокардией от 20 до 45 лет (таблица 2). При этом вероятности развития ИМ

Таблица 1. Сравнительный анализ долей обращений со стенокардией к общему количеству обращений 429 349 больных разных возрастных групп в поликлинику, СМП и стационар

Показатель	От 20 до 45 лет, (группа 1)	45–59 лет, (группа 2)	60 лет и старше, (группа 3)	вероятность сходства показателей между группами 1 и 2	вероятность сходства показателей между группами 1 и 3	вероятность сходства показателей между группами 2 и 3
обращения в поликлинику, %	0,24	2,19	5,99	0,001*	0,001*	0,002*
обращения в СМП, %	0,61	4,25	7,28	0,001*	0,001*	0,003*
обращения в стационар, %	0,45	5,93	11,82	0,001*	0,001*	0,003*

Примечание: * — различия достоверные

у больных со стенокардией в группах от 20 до 45 лет и от 45 до 59 лет были почти одинаковы, и они были достоверно выше, чем в группе больных со стенокардией в возрасте 60 лет и старше (таблица 2). Выявлено низкое число обращений по поводу стенокардии в поликлинику, при этом высокое в СМП и стационар во всех возрастных группах больных (таблица 2). Обнаружен высокий процент больных стенокардией, которые ни разу не обращались на протяжении двух лет в поликлинику, хотя вызывали СМП и госпитализировались в стационар по поводу стенокардии. По группам больных от 20 до 45 лет, от 45 до 59 лет, от 60 лет и старше эти данные соответственно были — 48,5%, 46,5%, 36,9%. Согласно приказу Минздрава России от 21.12.2012 № 1344н «Об утверждении Порядка проведения диспансерного наблюдения» больные стенокардией должны осматриваться только кардиологом 2–4 раза в год. По нашим данным больные стенокардией осматриваются в течение двух лет у участкового терапевта и кардиолога от 2,81 до 2,04 раз по разным возрастным группам (таблица 2).

При оценке рассчитанных показателей ПППЖ и коэффициента ПППЖ выявили максимальное значение ПППЖ в возрастной группе 60 лет и старше, минимальное — в возрастной группе от 20 до 45 лет (таблица 3). Коэффициент ПППЖ наибольший был у больных стенокардией от 20 до 45 лет и наименьший — в группе 60 лет и старше (таблица 3).

Как следует из полученных данных, при большем количестве обращений в поликлинику в расчете на одного больного отмечается максимальное количество госпитализаций в стационар и обращений в СМП, и вероятность развития ИМ при этом максимальная. Напротив, при наименьшем количестве обращений в поликлинику в расчете на одного больного отмечено минимальное количество госпитализаций в стационар и обращений в СМП, и вероятность развития ИМ при этом минимальная. Поэтому говорить о каком либо положительном влиянии имеющейся диспансеризации больных стенокардией на снижение у них заболеваемости ИМ не приходится. Вероятно, причина этого кроется в низкой частоте обращений в поликлинику больных стенокардией и в большом проценте случаев, причем, во всех изучаемых возрастных группах, в отсутствии диспансеризации как таковой. Если исходить из прямых финансовых затрат, связанных с оказанием медицинской помощи больным стенокардией, или ориентироваться на общее количество обращений в поликлинику, СМП и стационар по поводу стенокардии, то необходимо, в первую очередь, отслеживать группу больных стенокардией от 60 лет и старше. Если принимать во внимание косвенные затраты, которые определяются коэффициентом ПППЖ, то следует проводить мониторинг диспансеризации, прежде всего, группы больных стенокардией от 20 до 45 лет. Тем более, что вероятность возникновения ИМ в этой возрастной группе максимальная, а косвенные за-

Таблица 2. Обращения в медицинские учреждения больных стенокардией разных возрастных групп — в расчете на одного больного ($M \pm m$)

Показатель	От 20 до 45 лет, (группа 1)	45–59 лет, (группа 2)	60 лет и старше, (группа 3)	вероятность сходства показателей между группами 1 и 2	вероятность сходства показателей между группами 1 и 3	вероятность сходства показателей между группами 2 и 3
количество обращений в поликлинику	2,81±0,013	2,10±0,004	2,04±0,002	0,004*	0,004*	0,005*
количество обращений в СМП	0,96±0,004	0,36±0,002	0,23±0,001	0,004*	0,005*	0,002*
количество госпитализаций в стационар	0,43±0,003	0,34±0,002	0,25±0,001	0,005*	0,002*	0,003*

Примечание: * — различия достоверные

Таблица 3. Данные ПППЖ и коэффициента ПППЖ у больных стенокардией разных возрастных групп

Показатель	возраст от 20 до 45 лет	от 45 до 59 лет	60 лет и старше
количество больных ИМ	83	434	1453
Количество умерших от ИМ	17	154	584
ПППЖ	646 лет	2772 лет	1063 лет
коэффициент ПППЖ	5531 лет	4865 лет	1235 лет

траты или ущерб от ПППЖ при ишемической болезни сердца больше прямых затрат, связанных с лечебно-диагностическими мероприятиями при этом заболевании [8]. Кроме того, отслеживать и контролировать обращения за медицинской помощью больных стенокардией в возрасте от 20 до 45 лет проще по той причине, что в этой возрастной группе таких обращений существенно меньше, чем в возрасте от 45 до 60 лет и в возрасте от 60 лет и старше.

Таким образом, возможности МСК сегодня позволяют проводить мониторинг и оценивать информацию по работе ЛПУ для принятия управленческих решений министерством здравоохранения региона, в частности, по диспансеризации больных стенокардией. Необходимо существенное повышение уровня первичной профилактики ИМ и приоритетом такой работы должна быть диспансеризация больных стенокардией в возрастной группе от 20 до 45 лет.

Выводы:

1. Наблюдаемый уровень диспансеризации больных стенокардией существенно ниже требуемых норм, регламентированных приказом Минздрава России от 21.12.2012 № 1344н «Об утверждении Порядка проведения диспансерного наблюдения»
2. Количество обращений в поликлинику, СМП и стационар в расчете на одного пациента со стенокардией среди возрастных групп больных от 20 до 45 лет, от 45 до 60 лет и от 60 лет и старше больше в первой возрастной группе и меньше в третьей группе больных.
3. У больных стенокардией вероятность ИМ почти одинакова среди групп больных от 20 до 45 лет и от 45 до 60 лет, и достоверно ниже по сравнению с ними в возрастной группе больных от 60 лет и старше.
4. Доля больных стенокардией по отношению к общему количеству больных, обращающихся за медицинской помощью, существенно возрастает с увеличением возраста больных, она максимальна в возрастной группе 60 лет и старше, составляя 21% от общего количества больных этой возрастной группы.
5. В реальной клинической практике, проводимая первичная профилактика ИМ у больных стенокардией, не приводит к снижению частоты развития у них ИМ и не уменьшает количество госпитализаций и вызовов СМП по поводу стенокардии, вероятно, по причине низкого уровня диспансеризации пациентов со стенокардией.

5. Коэффициент ПППЖ и соответственно косвенные финансовые затраты, связанные со стенокардией, среди возрастных групп от 20 до 45 лет, от 45 до 60 лет и от 60 лет и старше, больше в первой группе больных, что определяет приоритет мониторинга диспансеризации группы больных стенокардией от 20 до 45 лет.

Ⓐ

Список литературы

1. Боровиков В.П. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов. 2-е изд. СПб.: Питер; 2003.
2. Вялков А.И., Гундаров И.А., Полесский В.А. Методология оценки общественного здоровья: определение, показатели, индикаторы, мониторинг. //Проблемы управления здравоохранением. 2006. № 1. С.5–9.
3. Закс Л. «Статистическое оценивание» — М. Статистика, 1976. — 598с.
4. Кучеренко В.З., Яковлев Е.П. Стратегия клинического менеджмента как основа повышения качества медицинской помощи и ресурсосбережения. //Проблемы управления здравоохранением. 2002. № 2. С.24–29.
5. Левин А.В. Организационно-экономические механизмы оптимизации деятельности кардиологической службы — Самара: Самар. Дом книги. 2002. 151 с.
6. Лохтина Л.К. Организационные основы мониторинга в системе государственного регулирования здравоохранения — Автореф. дисс. канд. мед. наук — Москва, 2006. 220 с.
7. Методические рекомендации по использованию показателя «Потерянные годы потенциальной жизни» (ППГЖ) для обоснования приоритетных проблем здоровья населения России на федеральном, региональном и муниципальном уровнях — Москва, ЦНИМ ОИЗ, 2014. С.32.
8. Хохлунов С.М., Концевая А.В., Дупляков Д.В., Руссов И.А. «Моделирование экономического эффекта увеличения объемов чрескожных коронарных вмешательств при остром коронарном синдроме в Самарской области» // Неотложная кардиология. № 1. 2014. С. 18 — 25.
9. Чазова И.Е. Современные подходы к лечению артериальной гипертензии. //Consilium Medicum. 2001. Прил. 5. С. 11–19.
10. Явелов И.С. Применение бета-адреноблокаторов при сердечно-сосудистых заболеваниях: современные рекомендации. //Consilium Medicum. — 2005. 11. С. 945–956.
11. Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M., D'Agostino R.B., Belanger A.J., Wolf P.A. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-10. based cohort. The Framingham Heart Study. JAMA. 1994; 271 (11): 840–844.
12. Dubus I., Samuel J.L., Swynghedauw B. Origin and mechanisms of heart failure in hypertensive patients: left ventricular remodelling in hypertensive heart disease. Eur. Heart J. 1993; 14 (Suppl. J): 76–81.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Г.М. Кульниязова*, С.Г. Давидович, А.Н. Сейпенова, Ф.С. Саулеева

Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени Марата Оспанова, Актюбе, Республика Казахстан

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ ПРОЛАПСА МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА И ОСОБЕННОСТИ ЕГО ТЕЧЕНИЯ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Резюме

Цель исследования. Изучение эффективности модифицированного способа диагностики пролапса митрального клапана и динамики его течения у детей во временном аспекте (10–15 лет).

Материалы и методы. Обследованы 75 детей в возрасте 3–18 лет с недифференцированной дисплазией соединительной ткани с включением модифицированной методики диагностики пролапса митрального клапана и изучена его эволюция у 30 взрослых пациентов (средний возраст 27,5 лет) с диагнозом, установленным 10–15 лет назад.

Результаты. Пролапс митрального клапана у 30,7% детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в покое является «немым». Установлено, что во временном аспекте, то есть в периоде взрослости, пролапс митрального клапана характеризуется прогрессированием по клиническим и эхокардиографическим показателям.

Заключение. Проведённое исследование показало диагностическую значимость оптимизированного способа диагностики пролапса митрального клапана у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, обеспечивающий его донозологическую диагностику. Напряжённое функционирование сердечно-сосудистой системы у пациентов с пролапсом митрального клапана в периоде взрослости диктуют необходимость своевременной коррекции режима дня, обоснованной терапии, аргументированных и контролируемых физических нагрузок.

Ключевые слова: дети, дисплазия соединительной ткани сердца, пролапс митрального клапана.

Abstract

Purpose of investigation. To study the effectiveness of a modified method of mitral valve prolapse diagnosis and its flow dynamics in children in terms of time (10–15 years old).

Materials and methods. 75 children in age of 3–18 years old with undifferentiated connective tissue dysplasia and also with incorporation of modified method of mitral valve prolapse diagnosis were examined and its evolution in 30 adult patients (average age is 27,5 years old) was studied together with the diagnosis, established 10–15 years ago.

Results. The mitral valve prolapse in 30,7% of children with undifferentiated connective tissue dysplasia at rest is "dumb". It was established, in terms of time that is in adulthood, mitral valve prolapse is characterized by progression of clinical and echocardiographic parameters.

Conclusion. The study showed the diagnostic value of the optimized method for the diagnosis of mitral valve prolapse in children with undifferentiated connective tissue dysplasia, providing its preclinical diagnosis. Stressed functioning of the cardiovascular system in patients with mitral valve prolapse, in adulthood, dictate the need for timely correction of the daily routine, reasonable therapy, reasoned and controlled exercises to be done.

Key words: children, dysplasia of connective heart tissue, mitral valve prolapse.

АРХ ЛЖ — аномально расположенные хорды левого желудочка, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, МД — миксоматозная дегенерация, МЖП — межжелудочковая перегородка, МР — митральная регургитация, НДСТ — недифференцированная дисплазия соединительной ткани, ПМК — пролапс митрального клапана

Введение. Интерес к проблеме дисплазии соединительной ткани сердца у детей и пролапсу митрального клапана (ПМК) в частности, всё больше возрастает. Распространенность ПМК в популяции и тяжесть возможных осложнений, по данным разных авторов, существенно колеблется, от 1,8% до 38,0% [1–4]. По-видимому, это объясняется тем, что его диагностика по клинической картине затруднительна ввиду ее полиморфизма, «мозаичности» и,

часто, отсутствия физикальных и даже эхокардиографических феноменов в покое. Жалобы детей с ПМК кардиального, соматического и психо-эмоционального характера, однако у 20–60% из них отсутствуют какие-либо субъективные симптомы. Прогностически неблагоприятным является развитие гемодинамически значимой митральной регургитации (МР), связанной с прогрессированием миксоматозной дегенерации (МД) клапанных створок.

* Контакты. E-mail: k_gulshat@mail.ru. Телефон: (7132) 90-88-04

рок, являющейся ранним признаком «абиотрофии» сердца, следующим этапом которой может быть ремоделирование миокарда [5–6]. Специалисты отмечают, что «доступность эхокардиографического исследования и распространённость клинически благоприятного течения ПМК позволяет ставить вопрос о необходимости выделения малосимптомного ПМК» [7]. Приоритетность проблемы сердечно-сосудистых заболеваний среди детей и высокой смертности взрослых от них непосредственно связаны с необходимостью своевременной диагностики, следовательно, лечения и реабилитации этих состояний в детском возрасте.

Цель исследования — изучение эффективности модифицированного способа диагностики ПМК и динамики его течения у детей во временном аспекте (10–15 лет).

Материалы и методы

Обследованы 75 детей в возрасте 3–18 лет с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) и 30 взрослых (14 мужчин и 16 женщин, средний возраст 27,5 лет) с диагнозом ПМК, установленным 10–15 лет назад. Для формирования группы детей с НДСТ использовали специальную карту Л. Фоминой (2000), где признаки ДСТ и их значимость оценивались в баллах:

- I ст. (норма), сумма баллов меньше 12;
- II ст., умеренная — от 12 до 23 баллов, соответствующей НДСТ;
- III ст., выраженная — более 23 баллов, соответствующая клинической картине дифференцированного синдрома ДСТ [8,9].

В контрольную группу для первой вошли 75 детей без признаков НДСТ, для второй — 20 практически здоровых молодых лиц, сопоставимых по возрасту и полу. Программа обследования включала общепринятые клинико-лабораторные, инструментальные (ЭКГ, ЭхоКГ+ ДЭхоКГ). Эхокардиографическое исследование проводилось на аппаратах «Aloka — SSD — 2000», с педиатрическим кардиологическим датчиком с частотой 5 мГц (Япония) и Vivid S5 (США) по общепринятой методике с включением модифицированного способа диагностики ПМК [10]. В основе модификации лежит упрощённая проба с физической нагрузкой, заключающаяся в 20-ти интенсивных приседаниях исследуемого (эквивалент стресса) с использованием дополнительных приёмов (исследование пациента в разных положениях), улучшающих технику осмотра: вначале проводилось исследование в покое, затем — после физической нагрузки. При обосновании актуальности выбранной методики учитывали:

- мнение ведущих специалистов, подчёркивающих, что отдельной оценке подлежит МР, так как ее

степень может не соответствовать выраженности пролабирования (в работе Яковлева В. М. с соавт. [11], в группе пациентов с лёгкой степенью МД из 20 человек без чётких признаков пролабирования створок либо с незначительным их провисанием (1–2 мм), в 11 случаях присутствовала МР I ст.);

- несоответствие предъявляемых жалоб наших пациентов результатам классической эходоплеркардиографии;
- пациенты с НДСТ в наших предыдущих исследованиях имели низкую толерантность к физической нагрузке.
- опыт улучшения диагностики изменений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов при использовании стресс-ситуации и, чаще всего, в виде физической нагрузки. Физическая нагрузка, как известно, оказывает разнообразное действие на сердечно-сосудистую систему, вызывая, в частности, тахикардию, умеренное повышение артериального давления, увеличение работы сердца, приводя у здорового человека к адекватному расширению коронарных сосудов, увеличению сократимости миокарда, восстанавливаемому в течение 3–5 минут.

Для создания базы данных использовалась электронная таблица формата Excel, статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы SAS 9.2.

Результаты

Эходоплеркардиографическое исследование с включением модификации среди обследованных с НДСТ (n=75) в 30,7% случаев (n=23) выявила пролабирование передней створки МК на 2,8 — 3,2 мм; в 5,3% случаев (n=4) — на 3,3–4,7 мм; в контрольной группе — пролабирование передней створки МК на 2,8 мм только в 6,7% (n=5) случаев. Среди пациентов с ПМК I ст. (n=30) в 42,9% (n=6) случаев появилось пролабирование передней створки МК II ст. и у 35,7% (n=5) из них появилась МР I ст. Достоверность различия результатов между двумя группами (основной и контрольной) по предложенной модификации оценивалась с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона ($p < 0,001$), ценность которой оказалась равной 45,57 с наибольшим вкладом параметров НДСТ, ПМК I ст. и ПМК II ст., что также подтверждает показатель интенсивности связи — коэффициент Крамера ($V = 0,78$). Выявилась также связь между ПМК и гипермобильностью ($V = 0,3$) с оценкой достоверности по точному методу Фишера ($p < 0,05$).

Обследованные взрослые по степени пролабирования МК распределились: 18 — ПМК I ст., 11 — ПМК II ст., 1 — ПМК III ст.; у 26,7% (n=8) выявилась митральная регургитация, которой раньше не было,

у 6,7% (n=2) усугубилась степень пролабирования МК (I ст. → II ст.). В 30% случаев (n=9) отмечалось сочетание ПМК (II и III ст.) с расширением восходящей части аорты, у 7-рых из них визуализировались аномально расположенные хорды левого желудочка (АРХ ЛЖ), в том числе 2-ое с множественными (2); у 23,3% (n=7) размеры аорты отмечались на верхней границе нормы.

Обсуждение

В группе взрослых в отрезке онтогенетического развития (через 10 — 15 лет) чётко прослеживалась закономерность:

- прежние изменения в сердце оставались, у 36,7% (n=11) прогрессировали;
- чем ярче выраженными были проявления дисплазии соединительной ткани (как внешних, так и висцеральных), тем выраженнее были изменения сердечно-сосудистой системы ($r=0,872$ у мальчиков, $r=0,634$ у девочек).

Если раньше МР при ПМК отмечалась в 26,7% (n=8), то у молодых лиц — у каждого второго (n=15). У 3-х с ПМК появились ещё АРХ ЛЖ (1 — поперечно-апикальная и 2 — диагональные), что ранее в медицинских документах не отмечалось. Возможно, они могут появиться и с возрастом.

Следует подчеркнуть, что у 63,3% (n=19) обследуемых с ПМК обнаружены признаки МД МК, проявившихся разрыхленностью преимущественно дистального отдела передней, реже задней створки, что соответствует данным В.М. Яковлева с соавторами (2002) о том, что с годами изменения на клапанах нарастают. Наряду с разрыхленностью и «лохматостью» клапанов имели место неровность

и нечёткость контуров их створок без повышения эхоплотности, что в корне отличает их от фиброзных изменений. Лёгкая степень МД выявлена у 43,3% пациентов с ПМК: у 5-х с ПМК I ст., у 8-х с ПМК II ст. У 10,0% обследованных (2-ое с ПМК II ст. и 1 с ПМК III ст.) признаки МД были оценены как умеренные: имело место МР II ст., разрыхлённость и утолщение дистального конца створок до 5,0–5,5 мм (рис.1).

Тяжёлой степени МД среди обследованных не выявлено. Прицельный осмотр на ультразвуковом сканировании у 23,3% (n=7) пациентов с ПМК выявил аркообразную деформацию митрального отверстия, которая оценивалась по короткой оси левого желудочка. Ряд авторов (В.М. Яковлев с соавт., 2001) отмечали эту особенность у больных с ПМК среди взрослых, которые не встречались у детей и подростков. КДР и КСР левого желудочка достоверно отличались от аналогичных показателей в контрольной ($p<0,05$). КДР составлял $4,8 \pm 0,1$ см, КСР $2,9 \pm 0,1$ см, тогда как в контрольной — $4,5 \pm 0,1$ см и $2,6 \pm 0,1$ см соответственно.

Функциональная деятельность сердца в целом и сократительная способность миокарда ЛЖ в частности, у молодых лиц достоверно отличались от данных контрольной группы. Так, в основной группе КДО составлял $103 \pm 2,4$ см³, КСО $33 \pm 1,3$ см³, ФВ $52 \pm 2,7\%$, ΔS $24,6 \pm 1,3\%$, против контрольной группы, у некоторых КДО был $93 \pm 3,2$ см³, КСО $29 \pm 2,3$ см³, ФВ $72 \pm 1,3\%$, ΔS $39 \pm 1,2\%$ ($p<0,05$). В основной группе выявлялось повышение мышечной массы левого желудочка, о чем свидетельствовали значения диастолической толщины задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ = $10,5 \pm 1,4$) и межжелудочковой перегородки (МЖП = $10,5 \pm 1,4$). Утолщение межжелудочковой перегородки отмечалось у 42,8% (n=6) молодых лиц мужского пола и у 37,5% (n=6) женского, задней стенки левого желудочка у 57,2% (n=8) молодых лиц мужского пола и у 62,5% (n=10) женского. У 83,3% (n=25) отмечалось снижение сократительной способности миокарда (ФИ = $52,2\% \pm 2,7$; $\Delta S = 24,6\% \pm 1,3$).

Косвенным подтверждением нарушения трофики соединительнотканного каркаса сердца, отражением вегетативных расстройств среди обследованных независимо от пола ($r=0,574$ у мужчин, $r=0,532$ у женщин) явилось присутствие у 90,0% (n=27) обследуемых метаболических изменений на ЭКГ в виде изменений зубцов Р, Т, сегмента ST, появления зубца U, снижения вольтажа зубцов QRS. Кроме того, у 63,3% (n=19) молодых лиц были зарегистрированы нарушения ритма и проводимости (тахи- и брадиаритмии, экстрасистолии, АВ-блокады I и II ст.), в генезе которых нельзя было исключить роль малых аномалий развития сердца, поскольку таковые редко встречались в контрольной.



Рисунок 1. Разрыхленность и утолщение створок митрального клапана

Заключение

Проведённое исследование показало диагностическую значимость оптимизированного способа диагностики ПМК у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, обеспечивающий его донозологическую диагностику, то есть появились дети с «риском» ПМК. Эволюция ПМК, установленная у детей 10–15 лет назад во временном аспекте, то есть в периоде зрелости, выражалась его прогрессированием по клиническим и эхокардиографическим показателям. Обследование лиц молодого возраста позволило исключить влияние инволюционных процессов на состояние сердечно-сосудистой системы и оценить динамику субъективных и объективных изменений у исследуемых в наиболее активный период их жизни. Учитывая, что дисплазия соединительной ткани процесс прогрессивный, а дисплазия соединительной ткани сердца является её локальным проявлением, изучение её динамики в возрастном аспекте, на наш взгляд, было очень важным для подтверждения верификации прогноза и рациональной терапии. Напряжённое функционирование сердечно-сосудистой системы у пациентов с пролапсом митрального клапана в периоде зрелости диктуют необходимость своевременной коррекции режима дня, обоснованной терапии, аргументированных и контролируемых физических нагрузок.



Список литературы

1. Меньшикова Л. И. Сурова О. В., Макарова В. И. Дисплазии соединительной ткани сердца в генезе кардиоваскулярной патологии у детей. Вестник аритмологии 2000; 19: 54–56.
2. Бова А. А., Трисветова Е. Л. Первичный пролапс митрального клапана: клиника, диагностика, лечение, осложнения. Инструкция к методическим рекомендациям. — Минск: БГМУ 2002; 19 с.

3. Николаев К. Ю., Отева Э. А., Николаева А. А. и др. Дисплазия соединительной ткани и полиорганная патология у детей школьного возраста. Педиатрия 2006; 2: 89–92.
4. Кульниязова Г. М., Туякбаев А. М., Жанибекова Ж. К. Диспластические аномалии развития сердца у детей и подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Медицинский журнал Западного Казахстана 2013; 1–2: 22–24.
5. Хабижанов Б. Х., Майтбасова Р. С., Утельбаева С. А., Кульниязова Г. М. Эхокардиографическая и электрокардиографическая характеристика дисплазии соединительной ткани сердца у детей. Материалы Евразийского радиологического форума. Астана: 2005; 236–238.
6. Яковлев В. М., Мартынов А. И., Ягода А. В. Соединительно-тканые дисплазии сердца и сосудов. монография: Ставрополь: 2010; 320 с.
7. Земцовский Э. В. Соединительнотканые дисплазии сердца. В кн.: СПб.: «Политекс-Норд-Вест» 2000, 115с.
8. Калмыкова А. С., Герасимова Т. С., Стрельцова Е. В. Клинические аспекты синдрома дисплазии соединительной ткани сердца. Дисплазия соединительной ткани. Материалы первой всероссийской научно-практической конференции. Омский научный вестник 2005; 32: 49–51.
9. Нечаева Г. И. Яковлев В. М., Конев В. П. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение. Лечащий врач 2008; 2: 22–28.
10. Кульниязова Г. М., Утельбаева С. А., Хусаинова Ш. Н. Способ диагностики скрытого пролапса митрального клапана при дисплазии соединительной ткани у детей и подростков. — Авторское свидетельство РК на изобретение № 53318 от 2007г.
11. Яковлев В. М., Швецова Е. В., Потапов В. В., Морова Н. А. Особенности структурных изменений митрального клапана при дисплазии соединительной ткани. Клинические исследования 2001; 24–26.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Новости медицины:

НОВАЯ РОЛЬ СИМПАТИЧЕСКОЙ ИННЕРВАЦИИ В РЕГУЛЯЦИИ ПРОЛАПСА МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА.

Circ J. 2014;78(6):1486–93. Epub 2014 Mar 27.
Hu X¹, Wang HZ, Liu J, Chen AQ, Ye XF, Zhao Q.

Повышение симпатической активности обычно регистрируется у пациентов с пролапсом митрального клапана и, возможно, участвует в регуляции интерстициальных клеток митрального клапана. Целью данного исследования явилось определение экспрессии адренэргических рецепторов на митральном клапане, а также эффекту норэпинефрина на митральный клапан.

Методы и результаты: иммуногистохимический анализ продемонстрировал значительное увеличение экспрессии β_1 , β_2 , и α_1 адренорецепторов на створках митрального клапана у пациентов с пролапсом митрального клапана. Воздействие норэпинефрина привело к активации интерстициальных клеток митрального клапана с повышением экспрессии α -SMA в 2.26 раза. Норэпинефрин снизил синтез mRNA для I и III типов коллагена, однако не было показано влияния на гены, отвечающие за синтез эластина и гликозаминогликанов. Кроме того, норэпинефрин вызывает повышение активности матриксных металлопротеиназ 2 и 9 типов, TIMP, что также может привести к перестройке экстрацеллюлярного матрикса.

Выводы: результаты исследования позволяют предполагать роль симпатической нервной системы в миксоматозном перерождении митрального клапана и прогрессировании заболевания. Можно предполагать симпатическую нервную систему как еще одну цель в лечении пациентов с пролапсом митрального клапана.

Н.Е. Найденова^{1*}, Е.Н. Лобыкина²

¹ — ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница», отделение «Центр здоровья», г.Томск, Россия

² — ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» МЗ РФ, кафедра общей гигиены, эпидемиологии и здорового образа жизни, г.Новокузнецк, Россия

ЧАСТОТА ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ (ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЦЕНТРА ЗДОРОВЬЯ)

Резюме

Проанализирована частота факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний среди взрослого населения Томской области (n=8150), посетивших центр здоровья в 2012 году. Установлены гендерные и возрастные особенности в распределении факторов риска. Среди мужчин чаще встречаются табакокурение (39 %) и повышенное артериальное давление (33 %), среди женщин — абдоминальное ожирение (33 %). С возрастом независимо от пола снижается частота курения и увеличивается частота биологических (метаболических) факторов риска: повышенного артериального давления, избыточной массы тела и ожирения, гиперхолестеринемии.

Ключевые слова: центры здоровья, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска.

Abstract

The frequency of risk factors for cardiovascular disease in the adult population analyzed of the Tomsk region (n = 8150), who visited a health center in 2012. Gender differences and increase with age of the characteristics of the distribution of risk factors are described. Among men, smoking more frequently (39%) and high blood pressure (33%), among women — abdominal obesity — (33%), with age, regardless of sex reduces the incidence of smoking and increasing the frequency of biological (metabolic) risk factors: high blood pressure, overweight and obesity, hypercholesterolemia.

Key words: health centers, cardiovascular disease, risk factors.

АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, СО — уровень угарного газа в выдыхаемом воздухе, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ЦЗ — центры здоровья

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в настоящее время продолжают оставаться основной проблемой государственного масштаба, нанося значительный экономический ущерб [7]. Не является исключением и Томская область: за последние 10 лет ССЗ — ведущая причина смертности населения в Томской области.

Одна из основных причин высокой распространенности ССЗ — несвоевременное выявление и коррекция факторов риска (ФР) [4, 11]. Эффективность первичной профилактики ССЗ во многом зависит от успешного управления ФР [6].

Выявление, оценка ФР ССЗ и их коррекция — основная задача структур первичной медико-санитарной помощи и центров здоровья (ЦЗ).

На сегодняшний день именно ЦЗ позволяют реально оценить ситуацию по частоте встречаемости ФР неинфекционных заболеваний [9] и кардиометаболическим ФР [2,1].

Целью настоящего исследования явилось изучение частоты встречаемости основных ФР ССЗ среди взрослого населения, посещающего центры здоровья.

Материалы и методы исследования

Проведена выкипировка данных из медицинских карт пациентов от 18 до 86 лет, из них 21 % мужчин и 79 % женщин (n=8150), обратившихся в ЦЗ ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница» в 2012 г. (учетная форма № 0-25 ЦЗ/у). Средний возраст об-

*Контакты. E-mail: okb-zdor@trecom.tomsk.ru. Тел.: 8 (923) 428-52-45.

ратившихся — 45,4±15,1 лет, женщин — 46,9±14,6, мужчин — 42,7±16,4 лет.

Всем лицам с помощью экспресс-методов проводилась стандартная для ЦЗ оценка базовых показателей здоровья. Оценивались следующие ФР ССЗ: повышенный уровень общего холестерина ($\geq 5,0$ ммоль/л); повышенный уровень глюкозы в крови ($\geq 7,0$ ммоль/л), курение (потребление табака минимум по одной сигарете/папиросе в сутки); избыточная масса тела (ИМТ от 25,0 до 29,9 кг/м²); ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²); абдоминальное ожирение (окружность талии от 88 см у женщин, от 102 см у мужчин); повышенное АД ($\geq 140/90$ мм рт. ст.) независимо от приема гипотензивных препаратов. Всем курящим лицам проводилось измерение содержания угарного газа в выдыхаемом воздухе на анализаторе Micro CO. Повышенное содержание CO фиксировалось при значениях от 7 ppm.

Для статистической обработки результатов использовался пакет статистических программ Statistica 8.0 (StatSoft). Применялись стандартные методы вариационной статистики. Для каждого показателя, измеряемого по количественной шкале, определяли среднее значение (M), стандартную ошибку (m) и отклонение (σ), интервал вариации (минимум и максимум). Для качественных показателей, измеряемых по номинальной шкале «наличие/отсутствие», определяли частоту выявления показателя (%). Достоверность различий средних величин оценивали с использованием *t* — критерия Стьюдента и Манна-Уитни. Достоверность различий относительных величин оценивали с использованием критерия χ^2 . Для всех видов анализа статистически достоверным считали значения $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ половозрастной структуры обратившегося в 2012г. в ЦЗ населения показал, что более частыми посетителями ЦЗ были женщины (79%), в то время как активность мужчин практически в 3 раза

ниже (21%). Чаще всего обращалось в ЦЗ население в возрасте 40–59 лет: в 40–49 лет — в 18% и 50–59 лет — 27% случаев (табл.1).

Подавляющее большинство посетителей ЦЗ — это городские жители (85%). По социальному статусу — основная часть обратившихся (71,4%) — работающие граждане, студенты- 3%, пенсионеры — 0,1%, неработающие граждане составили — 25,5%.

Изучение гендерных особенностей частоты встречаемости ФР ССЗ показало, что гиперхолестеринемия выявлялась чаще у женщин (69%), чем у мужчин (53%) ($p < 0,05$), повышенное АД — чаще у мужчин (33%) и (26%) у женщин ($p < 0,05$) (рисунок 1). Избыточная масса тела встречалась чаще статистически значимо у мужчин, чем у женщин (38% и 30% соответственно), а случаи ожирения преобладали у женщин (32% против 23% у мужчин), соответственно, как и абдоминальное ожирение (33% у женщин, против 15% у мужчин) ($p < 0,05$). Среди обратившихся выявлено 39% курильщиков мужчин и 15% женщин ($p < 0,05$). По частоте гипергликемии гендерных различий не выявлено: повышенный уровень глюкозы крови встречался с одинаковой частотой как у мужчин, так и женщин в 2% случаев ($p > 0,05$).

Установленные в исследовании гендерные различия по факторам риска (курение, повышенное АД, ожирение, гиперхолестеринемии) сопоставимы с представительской выборкой по РФ (ЭССЕ-РФ 2012-2013 гг.) [5].

Полученные нами данные несколько превышают общепопуляционные показатели по выявлению частоты случаев ожирения у женщин (32% против данных ЭССЕ-РФ — 30,8%); и гиперхолестеринемии (69% против данных ЭССЕ-РФ — 58,4%) среди женщин.

Между тем, по некоторым ФР наши показатели были ниже, чем в представительской выборке. Так, частота случаев выявления повышенного АД составила 33% у мужчин и 26% у женщин в отличие от данных ЭССЕ-РФ, согласно которым повышение АД наблюдалось в 41,1% случаев у мужчин и 33,8% — среди женщин.

Таблица 1. Распределение пациентов центра здоровья в зависимости от возраста и пола в 2012 году ($n=8150$)

	Возрастные категории	средний возраст в группе, годы, $M \pm \sigma$	%	Женщин ($n=6439$)		Мужчин ($n=1711$)	
				(%)	средний возраст, годы, $M \pm \sigma$	(%)	средний возраст, годы, $M \pm \sigma$
1	18–19 (до 20 лет)	18,8±0,3	3	2	18,8±0,3	7	18,8±0,3
2	20–29	24,6±2,8	16	14	24,8±2,8	22	24,1±2,7
3	30–39	34,4±2,8	16	16	34,4±2,8	16	34,4±2,8
4	40–49	44,8±2,9	18	19	44,7±2,9	15	45,1±2,9
5	50–59	54,4±2,7	27	29	54,4±2,7	22	54,5±2,7
6	60–69	63,2±2,5	15	15	63,1±2,5	13	63,5±2,5
7	70 и старше	74,1±3,4	5	5	74,0±3,3	5	74,7±3,7

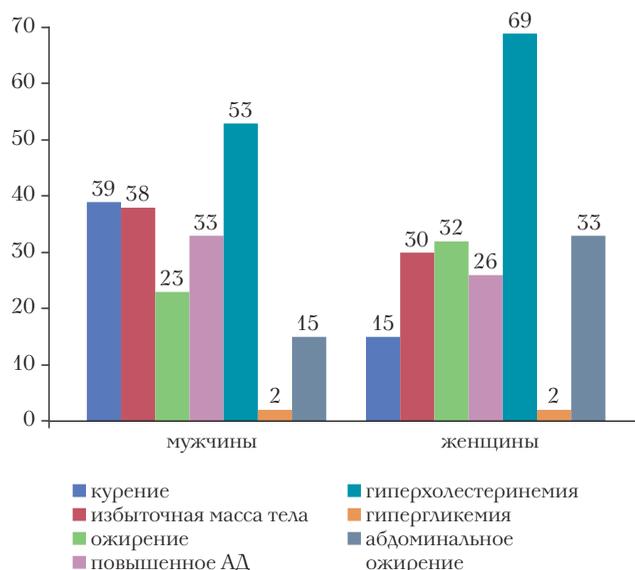


Рисунок 1. Частота выявления факторов риска ССЗ у пациентов центра здоровья в зависимости от пола, %

Также ниже общепопуляционных данных частота случаев выявления гиперхолестеринемии у мужчин (53% против 56,3%) и ожирения (23% против 26,6% в представительской выборке) у мужчин [5].

Частота курения в проведенном исследовании была ниже, чем в представительской выборке (39% среди мужчин и 15% женщин против 47,6% у мужчин и 21,1% женщин, соответственно) [3].

Полученные в исследовании данные о частоте выявления отдельных ФР ССЗ у посетителей ЦЗ несколько отличаются от результатов исследований, проведенных в г. Томске среди пациентов поликлиник. Так, курение у мужчин встречалось реже (39% против 58%), а частота повышенного уровня холестерина у женщин (69% против 60,3%) и ожирения у мужчин (23% против 15,4%) была в проведенном нами исследовании выше [8].

Таблица 2. Распределение частоты выявления основных факторов риска у пациентов центра здоровья в зависимости от возраста и пола, %

Показатель \ Возраст, в годах	18–19		20–29		30–39		40–49		50–59		60–69		70 и старше	
	М*	Ж**	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж
Повышенное АД	20,0	1,0	19,0	2,0	22,0	6,0	30,0	20,0	45,0	36,0	55,0	49,0	57,0	61,0
Повышенный уровень холестерина	0	24,0	22,0	30,0	56,0	54,0	67,0	71,0	75,0	86,0	72,0	85,0	62,0	83,0
Курение	35,0	17,0	44,0	23,0	41,0	21,0	51,0	19,0	40,0	10,0	23,0	7,0	13,0	0,4
Ожирение	3,0	5,0	11,0	5,0	23,0	16,0	30	33,0	31,0	45,0	21,0	44,0	17,0	45,0
Избыточная масса тела	10,0	9,0	26,0	14,0	42,0	25,0	41,0	31,0	46,0	35,0	46,0	39,0	55,0	39,0
Абдоминальное ожирение	11,1	0	2,8	4,0	14,0	15,0	21,0	33,0	22,0	49,0	27,0	54,0	16,0	42,0

Примечание: размер выборки зависит от изучаемого показателя; М* — у мужчин; Ж** — у женщин; $p < 0,05$ — во всех случаях

Доказано, что повышение индекса массы тела на каждые 5 кг/м² свыше 25 кг/м² увеличивает риск общей смертности на 29%, смертность от ССЗ — на 41% [10].

При изучении распределения основных ФР ССЗ у пациентов ЦЗ в различных возрастных группах выявлено, что минимальная частота ФР биологических (метаболических) — повышенного АД, избыточной массы тела и ожирения, гиперхолестеринемии выявлена в возрастной группе (18–19 и 20–29 лет), постепенно увеличиваясь с возраста 30–39 лет и достигая максимума к 60–70 летнему возрасту. Напротив, минимальная частота курения отмечена в группе старше 70 лет, максимальная — в молодом и среднем возрасте (20–29 и 40–49 лет) (таблица 2).

При изучении гендерных особенностей распределения ФР ССЗ было установлено, что максимальная частота курения среди мужчин отмечена в возрастной группе 40–49 лет (51%), с 50–59 лет доля курящих снижается. Частота лиц с избыточной массой тела и ожирением среди мужчин постоянно растет, достигая максимума к 50–59 годам (77%), абдоминального ожирения — к 60–69 лет (27%). Повышенный уровень холестерина достигает максимума к 50–59 (75%). Частота повышенного АД у мужчин постоянно увеличиваясь, достигает максимума в возрастной группе старше 70 лет (57%) (рисунок 2).

Среди женщин максимальная частота курения отмечена в возрастной группе 20–29 лет (23%), постепенно снижаясь с 40–49 лет (рисунок 3).

Частота лиц с избыточной массой тела и ожирением среди женщин постоянно растет, достигая максимума к 70 годам (84%), абдоминальное ожирение к 60–69 годам (54%). Повышенный уровень холестерина достигает максимума в возрастной группе 50–59 лет (86%). Частота повышенного АД у женщин постоянно увеличиваясь, достигает максимума в возрастной группе старше 70 лет (61%) (рисунок 3).

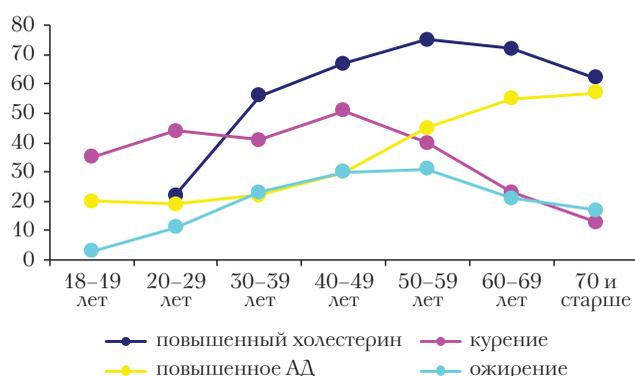


Рисунок 2. Частота выявления факторов риска у мужчин в разных возрастных группах, %

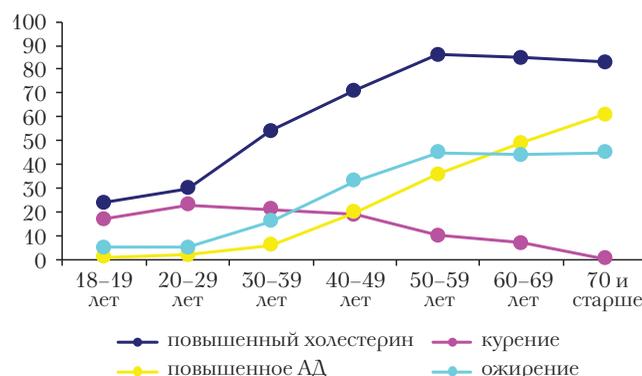


Рисунок 3. Частота выявления факторов риска у женщин в разных возрастных группах, %

Определены и проанализированы средние уровни показателей клиничко-лабораторного обследования (САД, ДАД, ИМТ, глюкозы, холестерина, СО) (таблицы 3, 4). Анализ гендерных особенностей показателей клиничко-лабораторного обследования пациентов в ЦЗ показал, что средние показатели ИМТ характеризовались повышением ИМТ как у мужчин, так и у женщин (26,7±4,8 кг/м² и 27,5±6,2 кг/м², соответственно). Выявлено и превышение уровня холестерина у мужчин (5,2±1,08 ммоль/л) и у женщин (5,6±1,07 ммоль/л) (таблица 3).

При этом отклонение от нормы отмеченных показателей (ИМТ и уровень холестерина) у пациентов ЦЗ начинается независимо от пола уже в возрасте 30–39 лет с постепенным увеличением средних показателей в более старших возрастных группах (таблица 4).

При сравнении средних уровней САД, ДАД, ИМТ, глюкозы, холестерина, СО в зависимости от пола установлены статистически значимые гендерные различия по изучаемым показателям (таблица 3). Так, у мужчин был достоверно выше, чем у женщин средний уровень САД (соответственно: 133,3±17,0 мм рт.ст. и 127,6±19,8 мм рт.ст. при p<0,05), средний уро-

вень ДАД (соответственно: 83,3±12,0 мм рт.ст. и 81,3±12,1 мм рт.ст. при p<0,05), глюкозы в крови (соответственно: 4,6±1,1 ммоль/л и 4,4±1,0 ммоль/л при p<0,05), угарного газа в выдыхаемом воздухе (соответственно: 16,5±10,0 ppm и 10,5±7,7 ppm при p<0,05). У женщин, соответственно, достоверно выше был средний уровень холестерина в крови (5,6±1,07 ммоль/л и 5,2±1,08 ммоль/л при p<0,05) и средний уровень ИМТ (27,5±6,2 кг/м² и 26,7±4,8 кг/м² при p<0,05), чем у мужчин (таблица 3).

Данные гендерные различия подтверждают, соответственно, выявленную более высокую частоту повышенного АД и курения у мужчин и гиперхолестеринемии и ожирения у женщин (рис.1).

Средние уровни изучаемых показателей в зависимости от возраста и пола у пациентов ЦЗ свидетельствуют о постоянном росте средних уровней систолического АД и достижению его максимума к 70 годам у женщин (до 145,4±19,7 мм рт.ст.) и к 60–69 годам у мужчин (до 142,1±18,5 мм рт.ст.); уровня холестерина в крови и достижению его максимального уровня к 50–59 годам у мужчин (5,7±1,0 ммоль/л) и у женщин к 60–69 годам (6,1±7,7 ммоль/л); окружности талии и достижению ее максимума к 60–69 годам у мужчин (96,4±11,0 см), и женщин (88,4±13,0 см); независимо от пола наблюдается рост ИМТ, с максимальным ростом в 60–69 лет у мужчин (28,5±4,3 кг/м²) и женщин (30,0±5,3 кг/м²) (таблица 4).

Уровень СО достигает максимума у мужчин в 40–49 лет (18,1±11,7 ppm), где отмечена наибольшая частота курящих среди мужчин, а у женщин в возрасте 30–39 лет (11,0±7,0 ppm) (таблица 4).

Таблица 3. Средние уровни показателей клиничко-лабораторного обследования в зависимости от пола, (M±σ)

Показатели	Мужчины	Женщины	p
САД, мм рт. ст.	133,3±17,0	127,6±19,8	p<0,05**
ДАД, мм рт. ст.	83,3±12,0	81,3±12,1	p<0,05*
ИМТ, кг/м ²	26,7±4,8	27,5±6,2	p<0,05**
глюкоза, ммоль/л	4,6±1,1	4,4±1,0	p<0,05**
холестерин, ммоль/л	5,2±1,08	5,6±1,07	p<0,05**
СО, в ppm	16,5±10,0	10,5±7,7	p<0,05**

Примечание. * определено с помощью критерия Стьюдента; ** определено с помощью критерия Манна-Уитни

Выводы

1. Среди взрослого населения Томской области, обратившегося в центр здоровья в 2012 году, выявлена значительная частота факторов риска развития сер-

Таблица 4. Средние уровни показателей в зависимости от возраста и пола у пациентов центра здоровья в 2012 году, М±σ

Показатель \ Возраст, в годах	18–19		20–29		30–39		40–49		50–59		60–69		70 и старше	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж
САД, мм рт. ст.	126,5± 13,2	111,7± 10,2	127,3± 13,2	112,2± 14,1	129,5± 14,5	117,2± 15,6	131,8± 16,9	124,8± 18,2	138,7± 17,6	133,9± 19,5	142,1± 18,5	139,5± 19,5	141,7± 19,6	145,4± 19,7
ДАД, мм рт. ст.	75,2± 8,5	72,1± 8,8	77,0± 10,5	72,5± 8,9	82,7± 11,0	77,2± 10,6	85,3± 11,6	81,9± 12,3	88,5± 11,6	85,2± 11,8	87,0± 10,7	86,1± 12,4	84,7± 14,0	85,3± 12,7
ИМТ, кг/м ²	22,4± 3,1	21,8± 3,5	24,3± 4,3	22,2± 4,2	26,9± 4,6	25,3± 5,6	27,8± 4,4	27,8± 5,7	28,3± 4,9	30± 7,5	28,5± 4,3	30,0± 5,3	26,9± 3,4	29,6± 4,6
Холестерин в крови, ммоль/л	4,3± 0,7	4,5± 0,7	4,4± 0,8	4,7± 0,6	5,2± 0,9	5,1± 0,8	5,6± 1,0	5,5± 0,8	5,7± 1,0	6,0± 0,9	5,6± 0,9	6,1± 0,9	5,3± 1,0	5,9± 1,0
Окружность талии, см	80,3± 24,5	63,8± 5,8	79,8± 11,3	67,5± 9,9	88,7± 12,4	75± 12,6	91,0± 11,7	81,4± 12,6	94,1± 12,8	87,8± 13,9	96,4± 11,0	88,4± 13,0	91,6± 10,9	85,2± 10,9
СО, в ррт	15,3± 14,0	9,8± 5,7	14,5± 10,2	9,3± 6,9	17,0± 8,8	11,0± 7,0	18,1± 11,7	10,2± 7,4	17,6± 8,9	11,6± 9,8	15,7± 7,1	9,8± 6,0	12,5± 6,5	8,0± 6,5

Примечание. М* — у мужчин; Ж** — у женщин.

дечно-сосудистых заболеваний, сопоставимая с популяционными данными.

2. Установлены гендерные и возрастные особенности в распределении факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Среди мужчин чаще встречаются табакокурение и повышенное артериальное давление, среди женщин — абдоминальное ожирение и повышенный уровень холестерина в крови. По мере увеличения возраста у мужчин, так и у женщин, снижается частота табакокурения и увеличивается частота биологических (метаболических) факторов риска — повышенного артериального давления, избыточной массы тела и ожирения, гиперхолестеринемии.

3. Для снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний требуется активная профилактическая работа среди населения. Акцент в проведении мероприятий по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний необходимо делать в возрасте до 30 лет (целевая группа для профилактики табакокурения и развития избыточной массы тела) и 30–39 лет (профилактика гиперхолестеринемии). Среди населения старше 40 лет, помимо первичной, необходимо реализовывать и мероприятия, направленные на вторичную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний (контроль и нормализация показателей артериального давления, холестерина и индекса массы тела).

А

Список литературы

1. Авдеева М.В., Щеглова Л.В. Роль центров здоровья в выявлении вредных для здоровья факторов риска и формировании здорового образа жизни // Медицинский академический журнал 2011, том 11. № 4. С.103–109.
2. Авдеева М.В., Щеглова Л.В., Григорьева О.М. Медико-социальная характеристика лиц с неблагоприятным профилем кардио-

метаболического риска, обследованных в центре здоровья // Ожирение и метаболизм 2012. № 4. С.28–33.

3. Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ // Профилактическая медицина. 2014. № 5. С.42–52.
4. Бойцов С.А. Структура факторов сердечно-сосудистого риска и качество мер их профилактики в первичном звене здравоохранения в России и в Европейских странах (по результатам исследования EURIKA) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 11 (1). С. 11–16.
5. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13 (6). С. 4–11.
6. Оганов Р.Г. Концепция факторов риска как основа профилактики сердечно-сосудистых заболеваний // Врач 2001. № 7. С. 3–6.
7. Оганов Р.Г., Концевая А.В., Калинина А.М. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011. № 10. С.4–9.
8. Попонина Т.М., Комарова М.Г. Показатели здоровья населения, прикрепленного к поликлиникам Томска: 3-х летняя динамика // Сибирский медицинский журнал 2011, том 26. № 2 (1). С.143–147.
9. Старовойтова Е.А., Кобякова О.С., Куликов Е.С. и др. Распространенность основных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний среди посетителей центров здоровья // Профилактическая медицина 2013. № 4. С.40–44.
10. Whitlock G., Lewington S., Sherliker P. et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies // Lancet. — 2009. — Vol.373. — № 9669. — P.1083–1096.
11. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. Lancet 2004; 364:937–952.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Н.Ю. Кононова*¹, Иванова И.Л.², Чернышова Т.Е.²¹Общество с ограниченной ответственностью «Доктор Плюс», г. Ижевск²Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Профессионального Образования «Ижевская Государственная Медицинская Академия», г. Ижевск

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Резюме

В статье обсуждаются показатели качества жизни у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, полученные по опроснику SF-36, оценки тревожности по «Шкале оценки уровня реактивной и личностной тревожности» и общего психологического состояния по опроснику «Самочувствие, активность, настроение».

Ключевые слова: качество жизни, недифференцированная дисплазия соединительной ткани

Abstract

The article discusses the quality of life in patients with undifferentiated dysplasia of connective tissue, obtained by «SF-36 Health Status Survey», assessment of anxiety along "The Scale of assessment of the level of reactive and personal anxiety" and General psychological state on the questionnaire "Health, activity, mood".

Key words: quality of life, undifferentiated connective tissue dysplasia

ВБ — восприятие боли, ДСТ — дисплазия соединительной ткани, НДСТ недифференцированная дисплазия соединительной ткани

«Не столь важно, чем человек болен, сколько как он это чувствует»*Карл Ясперс, 1911*

Одно из приоритетных научных направлений в медицине — это определение качества жизни. По определению Новик А.А. качество жизни — это интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии [5]. Оценка качества жизни дает возможность оценить нарушения в состоянии здоровья пациентов, яснее представить суть его клинической проблемы, определить наиболее рациональный метод лечения, а также оценить его ожидаемые результаты по параметрам, которые находятся на стыке научного подхода специалистов и субъективной точки зрения пациента [1]. Особенно интересно исследовать качество жизни при заболеваниях, характеризующихся многообразием клинических проявлений, одним из которых является дисплазия соединительной ткани (ДСТ). К этой патологии относится группа наследственных генетически детерминированных нарушений метаболизма соединительной ткани, объединенных в синдромы и фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков [3]. Выделяют дифференцированные ДСТ, характеризующиеся определенным типом наследования с четко очерченной клинической картиной (синдром Марфана, Эйлерса-Данло и др.) и не-

дифференцированные ДСТ (НДСТ), представляющие генетически гетерогенную группу заболеваний мультифакториальной природы в основе которых лежат нарушения синтеза, распада или морфогенеза компонентов соединительной ткани. Клинические дефекты НДСТ в своих проявлениях весьма разнообразны, из них наиболее изучены кардиальные, бронхолегочные, сосудистые, костные [3,4], а качество жизни при данной патологии, особенно гендерные различия, остаются малоизученными и представляют несомненный интерес, так как позволяют получать дополнительную информацию о многих аспектах состояния больного, составляющих благополучие человека.

Цель исследования — оценить качество жизни у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

Материал и методы

Обследовано 185 пациентов от 18 до 46 лет, из них 60 мужчин и 125 женщин, имеющие внешние фены недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ), средний возраст — $32,9 \pm 5,4$ у мужчин и $34,1 \pm 5,4$ у женщин. Контрольную группу составили

* Контакты. E-mail: conon.nata@yandex.ru. Телефон: (905) 877-78-24

47 человек, из них 21 мужчина и 26 женщин, идентичных по возрасту и имеющих не более 5 фенов НДСТ. Все пациенты были осмотрены по стандартной методике, используемой в клинике внутренних болезней, с оценкой предикторов ДСТ по Г.И. Нечаевой [4]. О качестве жизни судили по опроснику SF-36[9]. Для детализации психической составляющей качества жизни пациентов с НДСТ проанализированы данные опросников оценки тревожности по «Шкале оценки уровня реактивной и личностной тревожности» по Ч.Д. Спилбергеру, Ю.Л. Ханину и общего психологического состояния по опроснику «Самочувствие, активность, настроение», разработанному В.А. Доскиным с соавторами [2,6].

Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст до 46 лет, ИМТ менее 25, наличие внешних признаков ДСТ 6 и более. Критерии исключения: наличие психических заболеваний, наркомании, алкоголизма, тяжелой соматической патологии, заболеваний ЦНС, группы инвалидности. Обработка полученных данных производилась с помощью пакета программ STATISTICA 6,0 американской фирмы StatSoft (1995г.), а также с помощью программ Excel 2007 американской фирмы Microsoft. Базовыми методами статистического исследования были: линейная описательная статистика с исчислением корреляции средних, стандартных отклонений, критерия Стьюдента [8]. Качественные переменные представлены в виде абсолютных и относительных частот. Сравнение количественных переменных в 2-х независимых группах при нормальном типе распределения проводилось методом дисперсионного анализа ANOVA. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$. [7].

Результаты и обсуждение

При анализе результатов теста SF-36 отмечено значительное снижение всех показателей качества жизни по сравнению с нормой и контрольной группой (см. таблица 1).

Показатель физического функционирования (PF) был практически в 2 раза ниже, по сравнению с контрольной группой, что объяснялось снижением физической работоспособности, медленным восстановлением после физической нагрузки, низкой толерантностью к физической нагрузке и общей астенизацией. В общей группе показатель ролевого функционирования (RP), обусловленного физическим состоянием, был снижен незначительно, но при оценке гендерных различий оказалось, что у женщин этот показатель был достоверно ниже ($p < 0,05$). Боль как компонент социально-психологической дезадаптации вносило дополнительный компонент в снижение качества жизни. Восприятие боли (BP) во всей группе пациентов было усилено на 42% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, особенно в группе женщин ($p < 0,05$). По нашему мнению эмоциональное восприятие боли в группе женщин возможно связано с дисфункцией лимбико-ретикулярных структур.

Самооценка общего состояния здоровья (GH) и жизненной активности (VT) у наших пациентов также оказались достоверно снижены по сравнению с контрольной группой и были значимо взаимосвязаны между собой ($r=0,64$; $p < 0,01$). Однако достоверных различий между мужчинами и женщинами выявлено не было. При анализе показателей социального функционирования качества жизни (SF) достоверных различий между основной и контрольной группами не было, при этом у каждой 3-ей женщины мы отметили снижение уровня социальных претензий. Снижение показателя ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE), подтверждалось высокими уровнями реактивной и личностной тревожности по тесту Спилбергера-Ханина.

Данные оценки реактивной и личностной тревожности, представленные в таблице 2, отражают высокую степень психологической дезадаптации обследованных пациентов. При анкетировании никто из них не поставил высший балл на утверждения «Мне радостно», «Я испытываю чувство внутреннего удов-

Таблица 1. Показатели качества жизни у пациентов с НДСТ

	Пациенты (n=185)	Мужчины (n=60)	Женщины (n=125)	Контроль (n=47)
Физическое функционирование PF	50,9±0,7 [^]	51,6±1,7	49,9±2,8	94,1±1,3
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием RP	82,7±1,1	81,2±2,1	71,0±0,9*	69,8±6,4
Интенсивность боли BP	45,1±2,5 [*]	51,0±2,4	31,9±1,9*	76,2±3,1
Общее состояние здоровья GH	48,7±1,7 [^]	55,2±3,9	42,1±4,9	68,1±2,6
Жизненная активность VT	45,3±0,8 [^]	46,7±1,1	43,1±1,4	54,2±1,9
Социальное функционирование SF	60,7±4,4	61,0±1,2	56,6±0,9*	49,6±4,3
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием RE	39,1±1,7 [^]	45,5±1,9	37,8±0,5*	71,9±3,7
Психическое здоровье MH	58,1±1,1	60,9±1,6	58,2±1,9	61,9±5,7

Примечание: [^] — разница между основной и контрольной группами достоверна, $p < 0,05$; * — разница между группами мужчин и женщин достоверна, $p < 0,05$.

летворения», «Я доволен». Только в 3-х случаях (все женщины с высшим образованием, занимающие руководящие должности) высший балл был поставлен на утверждение «Мне приятно».

Из данных таблицы 2 видно, что женщины были в 2 раза более склонны к высокому уровню личностной тревожности (1,9/1,0), отражающей предрасположенность человека к тревоге и активизирующейся в ответ на определенные стимулы, чем мужчины. Для мужчин был более характерен высокий уровень реактивной тревожности (1,5/1,0), она отражает эмоции, переживаемые личностью на данный момент: беспокойство, озабоченность, нервозность и т.п., то есть эмоциональную реакцию на стрессовую ситуацию. Личностная тревожность у женщин была тесно связана с проблемами внутри семьи ($r=0,56$; $p<0,01$), что было не характерно для мужчин ($r=0,18$; $p>0,05$).

Реактивная тревожность имела значимую взаимосвязь с несколькими параметрами: для мужчин с проблемами на работе ($r=0,47$; $p<0,01$), международной экономической и политической ситуацией ($r=0,70$; $p<0,01$). В группе женщин была взаимосвязана с проблемами внутри семьи ($r=0,31$; $p<0,05$), на работе ($r=0,49$; $p<0,01$).

При оценке показателей самочувствия, активности и настроения, которые ощущает обследуемый в данный момент, лучшие показатели зарегистрированы в группе женщин: самочувствие — 45, активность — 35, настроение — 41, в то время как у мужчин эти показатели составили: самочувствие — 27, активность — 49, настроение — 31.

Наиболее значимые различия в группах были по критериям «восторженный», «безучастный», «полный надежд», «бездеятельный». Женщины с НДСТ в группе в целом имели более высокую степень физиологической и психологической комфортности.

Активность была выше в группе мужчин, т.к. это одна из сфер проявления темперамента, связанная с интенсивностью и объемом взаимодействия человека с физической и социальной средой. По этому параметру женщины более инертны, пассивны и спокойны, а мужчины более инициативны, активны и/или стремительны.

Настроение у лиц с НДСТ, представляя сравнительно продолжительное, устойчивое состояние человека, было снижено как у мужчин, так и у женщин. При этом у мужчин ведущим был вклад эмоционального фона, как реакции на значение проблем для субъекта в контексте общих жизненных планов, интересов и ожиданий. Женщины более четко идентифицировали свое состояние (скука, печаль, тоска, страх, увлеченность, радость, восторг и пр.) и их настроение всегда было направлено на тот или иной объект.

Таблица 2. Реактивная и личностная тревожность при НДСТ

Показатели	Женщины n=125 (n, %n)	Мужчины n=60 (n, %n)
Уровень ЛТ		
• низкий	3 (2,4%)	4 (6,7%)
• средний	48 (38,4%)	38 (63,3%)
• высокий	74 (59,2%)	18 (30,0%)
Уровень РТ		
• низкий	10 (8,0%)	4 (6,7%)
• средний	69 (55,2%)	22 (36,7%)
• высокий	46 (36,8%)	34 (56,6%)

В обеих группах получено достоверные различия оценки пациентами своего самочувствия ($\chi^2=50,6$; $n'=2$, $p<0,001$).

Вывод

Таким образом, в ходе исследования у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани показано снижение практически всех показателей качества жизни, что диктует проводить различные лечебные и реабилитационные мероприятия для этой группы пациентов.

Ⓐ

Список литературы

- Афанасьева Е.В. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем // Качественная клиническая практика. — 2010. — № 1. — С.36–38.
- Бизюк А.П. Компендиум методов нейропсихологического исследования: методическое пособие. — Санкт-Петербург : Речь, 2005. — 400 с. : ил.3.
- Наследственные нарушения соединительной ткани (Российские рекомендации). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 5: 1–24.
- Нечаева Г. И., Яковлев В. М., Конев В. П. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение // Лечащий врач. — 2009. — № 2. — С. 22–28.
- Новик А.А. Оценка качества жизни больного в медицине / А.А. Новик, С.А. Матвеев, Т.И. Ионова // Клиническая медицина. — 2000. — № 2. — С.10–13.
- Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты. — Самара : Издательский дом «Бахрах-М», 2008. — 320 с.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.
- Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных: учеб. пособие для вузов / А.А. Халафян. — М.: БИНОМ, 2008. — 512с.
- Ware J. E, Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. Sf-36 Health Survey. Manuel and Interpretation Guide, Lincoln, RI:QualityMetric Incorporated, 2000, 150s.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

С.А. Матякубова*

кафедра акушерства и гинекологии Ташкентской Медицинской Академии

КОРРЕКЦИЯ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ЖЕНЩИН ГРУППЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ГЕСТАЦИОННОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Резюме

В клинических исследованиях у 119 беременных в возрасте от 17 до 27 лет, у которых после 20 недель гестации диагностирована гестационная артериальная гипертензия (ГАГ). При разделении пациенток на группы учитывали исходный уровень АД в сроки до 20 недель беременности. Каждая группа в зависимости от метода лечения была разделена на 2 подгруппы — А и Б: подгруппу А составили беременные с ГАГ, которые в комплексе лечения L-аргинин подгруппу Б — беременные с ГАГ без коррекции. Исследования показали, что развитие ГАГ и частота гипертензивных осложнений такие как преэклампсия (ПЭ) определяются нарушениями в NO-системе и степенью дисфункции эндотелия (ДЭ), что стимулирует вазоконстрикторные эффекты ЭТ-1, вызывает повреждение эндотелия и увеличение в системном кровотоке количества циркулирующие эндотелиальные клетки (ЦЭК). Следовательно, важным регулятором уровня ДАД у беременных с ГАГ была ДЭ. Применение L-аргинина предотвращало нарушение баланса в NO-системе у беременных с ГАГ. Это проявлялось восстановлением до контрольных значений в крови беременных подгруппа, 1-й и 2-й групп активности фермента eNOS и, как следствие, позитивным сдвигом содержания NO, угнетением активности iNOS, ONO₂; ЭТ-1, ЦЭК и в конечном счете восстанавливается уровень ДАД. Применения L-аргинина предупреждает развитие ДЭ у беременных группы риска развития ГАГ.

Ключевые слова: гестационная артериальная гипертензия, дисфункция эндотелия, L-аргинин.

Abstract

In clinical studies in 119 pregnant women aged between 17 and 27 years, who after 20 weeks gestation diagnosed with gestational hypertension (GAH). At dividing the patients into groups, we considered baseline BP level in terms of till 20 weeks of pregnancy. Depending on the method of treatment, each group was divided into two subgroups — A and B. Subgroup A included pregnant with GAH, who in complex treatment received L-arginine, subgroup B included pregnant with GAH without correction. Studies have shown that the development of the GAG and the frequency of hypertensive complications such as preeclampsia (PE) is determined in impaired NO-system and the degree of endothelial dysfunction (ED), which stimulates the vasoconstrictor effect of ET-1, causes endothelial damage and increased in the systemic circulation amount of circulating endothelial cells (CEC). Therefore, an important regulator of DBP in women with GAH was endothelial dysfunction. The use of L-arginine prevented the imbalance in the NO-system in pregnant women with GAH. This was manifested by reduction to control values in the blood of pregnant women subgroups, 1st and 2nd groups eNOS enzyme activity and, consequently, a positive development content of NO, inhibition of the activity of iNOS, ONO₂, ET-1, CEC and ultimately restores DBP. Applications L-arginine prevents the development of ED in pregnant women at risk of GAH.

Key words: gestational hypertension, endothelial dysfunction, L-arginine.

АД — артериальное давление, ГАГ — гестационная артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДЭ — дисфункция эндотелия, ПЭ — преэклампсия, САД — систолическое артериальное давление, ЦЭК — циркулирующие эндотелиальные клетки

Гипертензивные нарушения у беременных относятся к наиболее сложным и нерешенным проблемам современного акушерства. Отрицательное влияние осложнений гестационной гипертензии на состояние здоровья беременной, перинатальную заболеваемость и смертность в настоящее время общепризнано [5].

Исследования последних лет [10] показывают, что преэклампсия (ПЭ) тяжелой степени может развиваться при систолическом артериальном давлении (САД) = 115–120 мм рт. ст. и диастолическом артериальном давлении (ДАД) = 80–82 мм рт. ст.

Профилактику развития ГАГ у беременных предлагают начинать при уровне артериального давления (АД) 126/76 мм рт. ст., так как при физиологическом течении беременности средний уровень АД составляет 105–106/62–68 мм рт. ст. [2]. Для профилактики гипертензии и обеспечения благоприятного исхода гестации беременным группы риска развития ГАГ предлагается комплекс профилактических мероприятий начинать с 8–9-й недели беременности [4, 8].

Установлено, что недостаток содержания L-аргинина формирует у беременных нестабильную АД [9, 10].

* Контакты. E-mail: salomatxon82@rambler.ru. Телефон: 93-590-10-14

Важным механизмом развития ГАГ у беременных при гипоаргининемии является дисбаланс в NO-системе между уровнем оксида азота (NO), активностью эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), индуцибельной NO-синтазы (iNOS) и пероксинитрита (ONO_2^-) [4].

Вместе с тем мало сведений о состоянии функции эндотелия, отсутствуют данные о профилактике гипоаргининемии у беременных, группы риска развития ГАГ. Недостаточно данных о ключевых показателях дисфункции эндотелия (ДЭ) — эндотелина-1 (ЭТ-1) и циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК), играющих важную роль в механизмах вазоконстрикции, нарушении адгезивных свойств эндотелия.

Цель исследования. Оценка влияния L-аргинина на дисфункцию эндотелия в крови у женщин с риском развития гестационной артериальной (ГАГ).

Материалы и методы

За период 2010–2014 годов методом случайной выборки в амбулаторно-поликлинических условиях из 1508 обследованных для последующего наблюдения отобраны 119 (7,9%) беременных в возрасте от 17 до 27 лет (средний возраст $21,3 \pm 4,2$ года), у которых после 20 недель гестации диагностирована ГАГ. Согласно Международной Классификации Болезней 10-пересмотра — МКБ-10 (WHO, 2002), диагноз ГАГ устанавливали на основании отклонения АД от контрольных значений: АД ≥ 140 мм рт. ст. и ДАД ≥ 90 мм рт. ст. при отсутствии отчётливой клинической симптоматики, нарушений функции почек (содержание белка в моче до 0,002 г/л и скорости клубочковой фильтрации 155,8 мл/мин). В исследование были включены беременные, у которых в анамнезе во время предыдущей гестации отсутствовали АГ, ПЭ, другая патология беременности, соматические заболевания, заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, почечно-печёночная патология.

При разделении пациенток на группы учитывали исходный уровень АД в сроки до 20 недель беременности: в 1-ю группу включены 39 беременных с ГАГ — САД ≤ 120 (среднее значение $110,4 \pm 4,3$) мм рт. ст., ДАД ≤ 80 (среднее значение $75,5 \pm 3,2$) мм рт. ст.; 2-ю группу составили 47 пациенток с САД ≤ 120 (среднее значение $116,8 \pm 2,4$) мм рт. ст. и ДАД = 80–85 ($84,2 \pm 2,9$) мм рт. ст.; в 3-ю группу вошли 33 женщины с САД = 120–130 ($128,3 \pm 3,9$) мм рт. ст. и ДАД = 85–90 ($88,7 \pm 1,7$) мм рт. ст.

Каждая группа в зависимости от метода лечения была разделена на 2 подгруппы — А и Б: подгруппу А составили беременные с ГАГ, которые в комплексе

лечения с L-аргинином, подгруппу Б — беременные с ГАГ без коррекции. Контрольную группу составили 25 беременных женщин с физиологическим течением гестации.

Об эффекте L-аргинина судили по содержанию в сыворотке крови основных стабильных метаболитов NO (NO_2 и NO_3^-), которые определяли на спектрофотометре UV-VIS 2100 (LTD, Китай) при длине волны 546 нм, активность eNOS — при длине волны 340 нм, активность iNOS — при длине волны 548 нм, концентрации ONO_2^- — при длине волны 410 нм [3, 6]. Концентрацию ЭТ-1 в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализатора AT-858 (LTD, Китай) с использованием реактивов «Biomedica» (DHR PRG TECHNOLOGIS). С помощью микроскопа (Leica Microsystems, Швеция) подсчитывали ЦЭК в количестве 10^4 клеток на 1 л (10^4) сыворотки крови методом Hladovich (1978) в модификации Петрищева Н.Н., Власова Т.Д. [7].

Результаты обрабатывали с помощью прикладных программ Statistika V. 6,0 для Windows с применением t-критерия Стьюдента и коэффициента корреляции (r) Пирсона. Достоверными считали результаты при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что у беременных 1-й и 2-й групп в сроки до 20 недель беременности уровень NO был статистически значимо ниже контроля соответственно на 31,4% и 35,5% ($p < 0,001$), а 3-й группы, напротив, достоверно повышен на 24,3% (табл. 1). Такая же направленность изменения уровня NO, но несколько более выраженная, сохраняется после 20 недель гестации у пациенток подгруппы Б. В подгруппах А 1-й и 2-й групп после 20 недель беременности уровень NO был в пределах контрольных значений, а 3-й группы все ещё оставался на 15,9% ($p < 0,05$) выше.

Во всех трех группах в сроки до 20 недель беременности дисбаланс NO в сыворотке крови ассоциировался с угнетением активности eNOS, повышением активности iNOS, экспрессией ONO_2^- , ЭТ-1 и ЦЭК (табл. 2). Эти показатели у женщин 2-й и 3-й групп статистически значимо отличались от контрольных значений.

У пациенток подгрупп Б после 20 недель беременности активность iNOS и концентрация ONO_2^- (табл. 1), ЭТ-1 и ЦЭК (табл. 2), продолжая увеличиваться, достигли статистически достоверных отличий от контроля, особенно во 2-й и 3-й группах по отдельным показателям, а также по сравнению с исходными параметрами (до 20 недель беременности).

Таблица 1. Показатели активности эндотелиальной функции у беременных с ГАГ в сравнительном аспекте после коррекции, $M \pm t$

Группа	NO, мкмоль/л	eNOS, мкмоль/мин/л	iNOS, мкмоль/мин/л	ONO ₂ ⁻ , мкмоль/л
Контрольная группа, n=25	29,6±1,15	17,2±0,56	5,8±0,31	0,133±0,005
1 группа				
Исходный уровень до 20 недель, n=39	20,3±1,03*	14,0±0,49*	6,2±0,29	0,138±0,006
После 20 недель				
Подгруппа А, n=22	28,7±1,21 ^Δ	17,4±0,73 ^Δ	5,7±0,36	0,130±0,005
Подгруппа Б, n=17	19,9±0,87* [◊]	13,2±0,55* [◊]	6,8±0,42* [◊]	0,163±0,006* [◊]
2 группа				
Исходный уровень до 20 недель, n=47	19,1±0,74*	12,5±0,42*	6,6±0,22*	0,160±0,006* [◊]
После 20 недель				
Подгруппа А, n=26	28,1±1,35 ^Δ	16,9±0,65 ^Δ	5,9±0,18	0,139±0,007 ^Δ
Подгруппа Б, n=21	17,4±0,74* [◊]	11,5±0,51* [◊]	7,3±0,29* ^{◊□}	0,186±0,008* ^{Δ□}
3 группа				
Исходный уровень до 20 недель, n=33	36,8±1,38* ^{◊+}	10,8±0,33* ^{◊+}	7,1±0,27*	0,191±0,008*
После 20 недель				
Подгруппа А, n=18	34,7±1,13* ^Δ	15,1±0,59* ^Δ	6,4±0,28*	0,156±0,005* ^Δ
Подгруппа Б, n=15	44,2±2,26* ^{Δ◊}	8,8±0,31* ^{Δ◊}	8,9±0,38* ^{Δ◊}	0,238±0,009* ^{Δ◊}

Примечание: * — $P < 0,05$ по сравнению с контролем; ^Δ — $P < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем в соответствующей группе; [◊] — $P < 0,05$ по сравнению с подгруппой А.

В подгруппах А 1-й и 2-й групп показатели iNOS, ONO₂⁻, ЭТ-1 и ЦЭК оставались в пределах контрольных значений, а в 3-й группе были существенно ниже, чем в подгруппе Б, но все же статистически значимо превышали контроль.

Что касается уровня АД, то в 1-й группе у 15,4% беременных с ГАГ ДАД было выше 90 мм рт. ст. и в последующем у них развилась ПЭ. Среди пациенток 1-й группы с ПЭ была 1 беременная из подгруппы А и 5 из подгруппы Б; во 2-й группе из подгруппы А была 1 женщина с ПЭ, из подгруппы Б — 7; в 3-й группе из подгруппы А были 2, из подгруппы Б — 11. Во 2-й группе из 2 женщин, у которых ДАД имело тенденцию к снижению <90 мм рт.ст. у 1 ГАГ осложнилась ПЭ. Следовательно, назначение L-аргинина пациенткам 1-й группы позволило предотвратить усугубление гипертензии, характерные для ГАГ: в подгруппе А на 89,4% ($p < 0,001$), во 2-й и 3-й группах — соответственно на 81,9% и 81,3% ($p < 0,001$). Одновременно наблюдалось уменьшение частоты развития гипертензивных осложнений (ПЭ) у беременных с ГАГ в подгруппах А 1-й, 2-й и 3-й групп по сравнению с подгруппой Б соответственно на 71,4%, 75,0% и 69,2% ($p < 0,01$).

Следовательно, важным регулятором уровня ДАД у беременных с ГАГ была ДЭ. Применение L-аргинина предотвращало нарушение баланса в NO-системе у беременных с ГАГ. Это проявлялось восстановлением до контрольных значений в крови беременных подгрупп А 1-й и 2-й групп активности фермента eNOS и, как следствие, позитивным сдвигом содержания NO, угнетением активности iNOS, ONO₂⁻, ЭТ-1, ЦЭК.

Увеличение eNOS реципрокно связано со снижением iNOS [8] и ЭТ-1, обладающим сильным вазоконстрикторным эффектом. Вместе с тем гиперэкспрессия NO, обусловленная высокой активностью iNOS на фоне угнетенной активности eNOS в подгруппе Б 3-й группы беременных с ГАГ, также была одной из возможных причин повышения ДАД >90 мм рт.ст.

Таким образом, исследования показали, что развитие ГАГ и частота гипертензивных осложнений (ПЭ) определяются нарушениями в NO-системе и степенью ДЭ. Депрессия eNOS ведёт к дисбалансу NO, инициации iNOS и экспрессии ONO₂⁻, что стимулирует вазоконстрикторные эффекты ЭТ-1, вызывает

Таблица 2. Показатели активности ЭТ-1 и ЦЭК у беременных с ГАГ в сравнительном аспекте после коррекции, $M \pm m$

Группа	ЭТ-1, пг/мл	ЦЭК, 10 ⁴ /л
Контрольная группа, n=25	5,7±0,244	3,7±0,144
1 группа		
Исходный уровень до 20 недель, n=39	6±0,175	4,1±0,158
После 20 недель		
Подгруппа А, n=22	5,6±0,209	3,5±0,133
Подгруппа Б, n=17	6,5±0,221*°	4,6±0,128*°
2 группа		
Исходный уровень до 20 недель, n=47	6,3±0,26*	4,6±0,155*
После 20 недель		
Подгруппа А, n=26	5,8±0,191	3,8±0,154 ^Δ
Подгруппа Б, n=21	6,6±0,25*°	5,5±0,131* ^Δ
3 группа		
Исходный уровень до 20 недель, n=33	6,8±0,28*	6,2±0,19*
После 20 недель		
Подгруппа А, n=18	6,5±0,26*	4,3±0,18* ^Δ
Подгруппа Б, n=15	7,6±0,33* ^Δ	7,3±0,26*

Примечание: * — $P < 0,05$ по сравнению с контролем; ^Δ — $P < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем в соответствующей группе; ° — $P < 0,05$ по сравнению с подгруппой А.

повреждение эндотелия и увеличение в системном кровотоке количества ЦЭК. Вазоконстрикторные эффекты — недостаток и/или гиперэкспрессия NO, высокая активность ЭТ-1 оказывают гипертензивное действие, что проявляется повышением ДАД. Применение L-аргинина предупреждает прогрессирование ДЭ у беременных с ГАГ.

Первые две группы легко поддаются коррекции L-аргинином, в результате которой снижается частота прогрессирования ГАГ и развитие ПЭ. В 3-й группе эффект L-аргинина несколько ниже, чем в 1-й и 2-й группах, что, по-видимому, связано с глубокими нарушениями регуляторных систем L-аргинина.

Необходимо подчеркнуть, что от исходного уровня нарушения NO системы, по-видимому, зависит частота прогрессирования гипертензии (ДАД ≥ 90 мм рт. ст.) и их осложнений. Учёт этих данных позволяет повысить точность прогноза развития ПЭ у беременных с ГАГ, выбрать оптимальную дозу корректоров ДЭ с целью профилактики гипертензивных осложнений и развития неблагоприятного исхода беременности.

Выводы

1. Среди беременных группы риска развития ГАГ выявлены группы с различным уровнем ДАД и показателями, характеризующими ДЭ: с ДАД < 80 мм рт. ст., с ДАД $> 80-85$ мм рт. ст., с низким содержанием NO и активностью eNOS и с ДАД $> 86-90$ мм рт. ст., с высокой экспрессией активности iNOS, концентрацией ONO_2 ; ЭТ-1 и ЦЭК на фоне активности eNOS.

2. L-аргинин предупреждает развитие ДЭ у беременных группы риска развития ГАГ; эффект проявляется нормализацией нарушенного баланса в NO-системе, уменьшением частоты развития ГАГ и гипертензивных осложнений.

3. Максимальный эффект L-аргинина и снижение уровня ДАД у беременных с ГАГ проявляется в группах с низким и умеренно низким уровнем NO и активностью eNOS, экспрессией iNOS, ONO_2 ; ЭТ-1 и ЦЭК, в отличие от группы женщин с высокой экспрессией NO в циркулирующей крови.

Ⓐ

Список литературы

- Гребенник Т.К., Павлович С.В. Возможности прогнозирования преэклампсии // Акуш. и гин. — 2011. — № 6. — С.17–21.
- Гурьева В.М., Петрухин В.А., Башакин Н.Ф., Котов Ю.Б. Критерии артериальной гипертензии и начала гипотензивной терапии у беременных с позиции акушера // Рос. вестн. акуш.-гин. — 2010. — № 1. — С.59–63.
- Комарин А.С., Азимов Р.К. Патофизиология монооксида азота: Метод. рекомендации. — Ташкент, 2005. — 29 с.
- Линде В.А., Погорелова Т.Н., Друккер Н.А., Крукиер И.И., Гунько В.Д. Роль аргининового дисбаланса в развитии плацентарной недостаточности // Акуш. и гин. — 2011. — № 4. — С.26–30.
- Макаров О.В., Волкова Е.В., Винокурова И.Н., Джохадзе Л.С. Лечение артериальной гипертензии у беременных // Пробл. репрод. — 2011. — № 6. — С.87–92.
- Метельская В.А., Гуманова М.Г. Скрининг-метод определения метаболитов оксида азота в сыворотке крови // Клин. лаб. диагностика. — 2005. — № 6. — С.15–18.
- Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия. // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция Под ред. Н.Н. Петрищева. — СПб, 2003. — С.4–38.
- Сидорова И.С., Зарубенко Н.Б., Гурина О.И. Клинико-диагностическое значение определения маркеров дисфункции эндотелия при лечении беременных с гестозом // Вестн. акуш.-гин. — 2010. — № 6. — С.9–13.
- Хлыбова В.В., Циркин В.И., Дворянский С.А., Ежов А.В., Роман В.В. Содержание аргинина в сыворотке крови при физиологическом и осложненном течении беременности // Рос. вестн. акуш.-гин. — 2007 — № 2. — С.4–7.
- Delmis J Hypertension in pregnancy // Liyec. Vjesn. — 2006. — Vol. 128, № 11–12. — P. 357–368.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Ватутин Н.Т.^{1,2}, Зинкович М.И.^{1*}, Шевелек А.Н.¹

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецк, Украина)

²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМНУ (Донецк, Украина)

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Резюме

Цель. Оценить влияние рентгеноконтрастных средств (РКС) на торможение фильтрационной функции почек у больных с острым коронарным синдромом (ОКС).

Материал и методы. Сравнивали степень прироста уровней сывороточного креатинина у пациентов с ОКС

Результаты. Среди 76 больных, получавших РКС, контраст-индуцированную нефропатию (КИН) регистрировали достоверно чаще — 32,9 % случаев по сравнению с 6,3 % у 80 пациентов, не подвергавшихся чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ).

Заключение. Результаты указывают, что причиной развития КИН может являться не только воздействие РКС, а профилактику нарушений фильтрационной функции почек следует проводить всем больным, не дожидаясь роста уровня креатинина в крови.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, контраст-индуцированная нефропатия.

Abstract

Aim. To evaluate the intensity of influence of intravascular administration of contrast media (CM) on inhibition renal filtration in patients with acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. The degree of increase in serum creatinine in patients with ACS was compared.

Results. The incidence of contrast-induced nephropathy (CIN) was significantly higher in 76 patients treated with CM — 32.9 % of cases, compared to 6.3 % in 80 patients without intravascular administration of CM.

Conclusion. The results show that the cause of CIN may be not only the effects of CM administration, also prevention of disorders in the kidney filtration should be performed in all patients without waiting for the increase of level of serum creatinine.

Key words: acute coronary syndrome, contrast-induced nephropathy

КИН — контраст-индуцированная нефропатия, ОКС — острый коронарный синдром, РКС — рентгеноконтрастные средства, СК — сывороточный креатинин, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства

Расширение использования в клинике внутрисосудистого введения рентгеноконтрастных средств (РКС) сопряжено с угрозой развития острых нарушений почечной функции. Эти нарушения получили уже устоявшуюся в научно-медицинской литературе дефиницию — контраст-индуцированная нефропатия (КИН) [6, 7]. Основанием для постановки диагноза КИН считают подъем в течение 48–72 ч после введения РКС концентрации креатинина в сыворотке крови больного более чем на 0,5 мг/дл (0,044 ммоль/л) или на 25 % по сравнению с исходными значениями [2, 6].

Целью настоящего исследования явилась оценка частоты и степени тяжести нарушения фильтрационной функции почек у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в зависимости от проводимого лечения (ЧКВ либо консервативная терапия).

Материал и методы

В исследовании приняли участие 156 пациентов, госпитализированных в ургентном порядке в блок интенсивной терапии отделения неотложной кардиологии и тромбозиса Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, с диагнозом ОКС, имеющих исходно нормальную скорость клубочковой фильтрации и подписавших информированное согласие. Не включали больных, у которых исходные значения сывороточного креатинина (СК) превышали 115 мкмоль/л, а также пациентов с хронической болезнью почек, сахарным диабетом, острыми воспалительными заболеваниями, злокачественными новообразованиями, хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации.

Тактику лечения выбирали в соответствии с действующими рекомендациями. Всем пациентам была

* Контакты. E-mail: maya.zinkovich@gmail.com. Телефон: (380) 50-470-62-46

назначена адекватная медикаментозная терапия по существующим стандартам лечения острого коронарного синдрома.

В 1-ю группу вошли больные, которые получали только консервативную терапию (80 человек в возрасте от 45 до 89 лет), при этом внутрисосудистые РКС им не назначали. Пациенты 2-й группы (76 человек в возрасте от 36 до 83 лет) были включены в программу ЧКВ с внутрисосудистым введением йодсодержащих РКС на основе йопромида в суммарных дозах от 100 до 600 мл на одного пациента (в среднем по группе $295,0 \pm 98,1$ мл). Продолжительность ЧКВ колебалась от 10 до 105 мин, среднее значение по всему контингенту обследованных пациентов — $50,1 \pm 24,2$ мин.

При поступлении в стационар (до проведения ЧКВ), и в течение 2–3 суток после, у всех пациентов определяли уровень креатинина в сыворотке крови с использованием коммерческих наборов «Erba Lachema», Чехия. КИН диагностировали при увеличении концентрации СК на $\geq 25\%$ от начального уровня.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием стандартного пакета программ STATISTICA (Stat Soft, Inc., версия 10.0). Цифровой материал представлен в виде средних арифметических (M) и их стандартных отклонений (δ). Поскольку характер распределения вариационных рядов отличался от нормального (критерий Шапиро-Уилка), средние значения показателей сравнивали по критерию Уилкоксона-Манна-Уитни, а частоты встречаемости признака — по критерию Фишера. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Исследование, дизайн которого был одобрен этическим комитетом Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, соответствовало этическим принципам проведения клинических испытаний и полностью исключало ущемление интересов больного и нанесение вреда его здоровью.

Результаты и обсуждение

Сравниваемые группы были сопоставимы по полу ($p=0,124$), возрасту ($p=0,064$), распространенности артериальной гипертензии ($p=0,214$) и фракции выброса левого желудочка ($p=0,104$) (табл. 1).

Торможение фильтрационной функции почек чаще регистрировали у пациентов 2-й группы. Так, за первые 3 суток после ЧКВ в среднем по группе уровень СК увеличивается в $1,24 \pm 0,54$ раза. При этом в 1-й группе средний коэффициент роста составляет $1,00 \pm 0,17$, что статистически достоверно меньше при $p < 0,001$.

В обеих группах примерно с одинаковой частотой регистрировали повышение содержания СК на $7,1\% - 24,4\%$ по сравнению с исходными значениями ($p=0,442$). Очевидно, что, хотя данным пациентам, согласно принятому стандарту и не был выставлен диагноз КИН, они все же имели значимые нарушения фильтрационной функции почек. Поэтому, представляется вполне оправданным включение в комплексную терапию этих пациентов дополнительных мероприятий по сохранению почечной функции.

Вместе с тем, во 2-й группе чаще регистрировались случаи, когда концентрация СК в течение 3 суток увеличивалась на 25% и более от исходного уровня. В общем, диагноз КИН был выставлен 25 пациентам (95% ДИ: $22,7\% - 44,0\%$). В сравниваемой группе, среди пациентов, не получавших РКС, такое выраженное угнетение фильтрационной функции почек отмечено всего в 5 случаях (95% ДИ: $2,0\% - 12,7\%$). Различия между группами статистически достоверны ($p < 0,001$).

В обеих группах были отмечены и случаи, когда в первые трое суток фильтрационная функция почек не изменялась или даже улучшалась. Так, в 1-й группе снижение уровня СК на 5% и более от исходного значения имело место у 36 пациентов (95% ДИ: $34,1\% - 56,1\%$). Среди больных 2-й группы отмечено достоверно меньше случаев улучшения

Таблица 1. Характеристика пациентов сравниваемых групп

Показатель	Группа 1	Группа 2
Кол-во больных	80	76
Мужчины, n (%)	41 (51,3)	46 (60,5)
Возраст	$67,1 \pm 10,1$	$64,3 \pm 12,7$
Артериальная гипертензия, n (%)	60 (75,0)	61 (80,3)
Фракция выброса левого желудочка $\leq 45\%$, n (%)	33 (41,3)	24 (31,6)
Сывороточный креатинин при поступлении, мкмоль/л	$98,8 \pm 12,1$	$96,9 \pm 9,0$
Сывороточный креатинин на 3 сутки лечения, мкмоль/л	$98,7 \pm 20,1$	$118,0 \pm 43,2$
Средний прирост уровня сывороточного креатинина, у.е.	$1,00 \pm 0,17$	$1,24 \pm 0,54^*$
Пациенты с приростом уровня сывороточного креатинина на $7\% - 24\%$, n (%)	14 (17,5)	14 (18,4)
Пациенты с приростом уровня сывороточного креатинина на 25% и более, n (%)	5 (6,3)	25 (32,9)*
Пациенты со снижением уровня сывороточного креатинина на 5% и более, n (%)	36 (45,0)	10 (13,2)*

* — * — различия между группами достоверны при $p < 0,001$

фильтрационной функции почек — 10 из 76 (95% ДИ: 6,5% — 21,8%). Различия между сравниваемыми группами статистически значимы при $p=0,002$.

Полученные результаты свидетельствуют, что у пациентов с ОКС независимо от тактики лечения существуют риски торможения фильтрационной функции почек. Среди больных, не получавших РКС, в 23,8% случаев отмечается увеличение содержания креатинина в сыворотке крови. Причем, согласно общепринятым в клинической практике рекомендациям [6], в 6,3% случаев повышение его уровня в течение 3 дней после начала лечения соответствует диагностическим критериям КИН.

Возможными причинами и патогенетическими механизмами такого торможения фильтрационной функции почек у этих больных могут являться клинические особенности течения основного заболевания и индивидуальные системные реакции организма больного, в том числе и со стороны почечной паренхимы, на нарушения кровообращения в сердечной мышце [5].

Вместе с тем, обнаруженные нами данные подтверждают существующие представления о важной роли внутрисосудистого введения РКС в угнетении фильтрационной функции почек [4]. У пациентов, не получавших РКС, частота случаев с выраженным приростом уровня СК (на 25% и более от исходных значений) отмечается почти в 6 раз реже, чем у больных после ЧКВ.

Обнаруженный факт выраженного торможения фильтрационной функции почек не только у пациентов, которым вводили РКС, но и у больных, получавших только консервативное лечение, дает основания рекомендовать проводить профилактику угнетения фильтрационной функции почек всем больным отделения интенсивной терапии кардиологического профиля, несмотря на то, что им не назначают рентгеноконтрастных препаратов. Фармакологический менеджмент должен предполагать и стресс-лимитирующие воздействия на другие основные звенья гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси — ограничение катехоламиновой реакции, сбалансирование симпато-вагального баланса вегетативной регуляции, обеспечение эффективной перфузии как миокарда, так и почек, и других паренхиматозных органов.

Схемы предупреждения развития и лечения КИН необходимо ориентировать не только на ограничение объема введенных РКС [3] и не только на защиту паренхимы почек от их повреждающих влияний. Комплексная терапия должна быть направлена и на смягчение системных стрессорных реакций организма пациентов на острые гипоксические и ишемические нарушения [4].

Заключение

Влияние рентгеноконтрастных средств на фильтрационную функцию почек подтверждается низкой частотой встречаемости значимого (на 25% и более) прироста сывороточного креатинина в группе больных с острым коронарным синдромом, не подвергавшихся чрескожным коронарным вмешательствам.

Обнаруженные случаи выраженного торможения фильтрационной функции почек у больных, не получавших рентгеноконтрастных средств, указывают, что причиной развития контраст-индуцированной нефропатии у пациентов отделения эндоваскулярной хирургии является не только воздействие контрастов на паренхиму почек.

Полученные результаты позволяют рекомендовать раннюю профилактику нарушений фильтрационной функции почек всем больным отделения интенсивной терапии кардиологического профиля, не дожидаясь существенного роста концентраций креатинина в сыворотке крови.

Ⓐ

Список литературы

1. Akgullu C., Saruhan T., Eryilmaz U., Boyacioglu M., Onbasili O.A., Meteoglu I., Kum C. The first histopathological evidence of trimetazidine for the prevention of contrast-induced nephropathy // *Ren Fail.* — 2014. — V. 36, № 4. — P. 575–580.
2. Caruso M., Balasus F., Incalcaterra E., Ruggieri A., Evola S., Fattouch K., Bracale U.M., Amodio E., Novo G., Andolina G., Novo S. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention in simple lesions: risk factors and incidence are affected by the definition utilized // *Intern. Med.* — 2011. — V. 50, № 9. — P. 983–989.
3. Chong E., Shen L., Poh K.K., Tan H.C. Risk scoring system for prediction of contrast-induced nephropathy in patients with pre-existing renal impairment undergoing percutaneous coronary intervention // *Singapore Med. J.* — 2012. — V. 53, № 3. — P. 164–169.
4. Fu N., Li X., Yang S., Chen Y., Li Q., Jin D., Cong H. Risk score for the prediction of contrast-induced nephropathy in elderly patients undergoing percutaneous coronary intervention // *Angiology.* — 2013. — V. 64, № 3. — P. 188–194.
5. Mashima Y., Konta T., Ichikawa K., Ikeda A., Suzuki K., Wanezaki M., Nishiyama S., Watanabe T., Kubota I. Rapid decline in renal function after acute myocardial infarction // *Clin. Nephrol.* — 2013. — V. 79, № 1. — P. 15–20.
6. Morcos S.K., Thomsen H.S., Webb J.A. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR) // *Eur. Radiol.* — 1999. — V. 9, № 8. — P. 1602–1613.
7. Sterenborg T.B., Menting T.P., de W.Y., Donders R., Wever K.E., Lemson M.S., van der Vliet D.J., Wetzels J.F., SchultzeKool L.J., Warle M.C. Remote ischemic preconditioning to reduce contrast-induced nephropathy: study protocol for a randomized controlled trial // *Trials.* — 2014. — V. 15, P. 119.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Снеткова А.А.* , Тимофеева Н.Ю., Адашева Т.В.

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», кафедра поликлинической терапии РФ, г. Москва

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Резюме

Целью исследования явилось изучение плазменных концентраций галектина-3 и мозгового натрийуретического пептида (BNP), показателей антиоксидантной защиты, оксидативного стресса, системного воспаления и эндотелиальной дисфункции, параметров центральной гемодинамики. **Материалы и методы:** В исследование включены пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) без метаболических нарушений (n=31) и с сочетанием ХСН и сахарного диабета (СД) 2 типа (n=60). **Результаты:** Пациенты с ХСН, имеющие в качестве сопутствующего заболевания СД 2 типа имеют более высокие уровни биомаркеров ХСН (галектина-3 ($P \leq 0,001$), BNP ($P \leq 0,001$), а также более значимые изменения в параметрах гемодинамики. В группе пациентов ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) выявлены более высокие уровни галектина-3 (0,955 [0,886; 1,010] нг/мл) по сравнению с пациентами с низкой ФВ ЛЖ (0,816 [0,776; 0,934] нг/мл) ($P = 0,01$). Уровень галектина-3 выше 1нг/мл ассоциирован с неблагоприятным прогнозом по частоте госпитализаций у пациентов с ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа, галектин-3, BNP.

Abstract

The aim of the study was to examine the plasma concentrations of galectin-3 and brain natriuretic peptide (BNP), indicators of antioxidant protection, oxidative stress, systemic inflammation and endothelial dysfunction, central hemodynamic parameters. **Materials and Methods:** The study included patients with CHF without metabolic disturbances (n = 30) and with the combination of heart failure and diabetes mellitus (DM) type 2 (n = 60). **Results:** Patients with chronic heart failure, having as co-morbidity of DM have higher levels of biomarkers of heart failure (galectin-3 ($R \leq 0,001$), BNP ($R \leq 0,001$), as well as more significant changes in hemodynamic parameters. In the group of patients with CHF with preserved ejection fraction (EF) revealed higher levels of galectin-3 (0.955 [0.886; 1,010] ng / ml) compared to patients with reduced ejection fraction (0.816 [0.776; 0.934] ng / ml) ($P = 0,01$). The level of galectin-3 above 1ng / ml is associated with a poor prognosis for the frequency of hospitalizations in patients with CHF.

Key words: chronic heart failure, diabetes mellitus type 2, galectin-3, BNP.

Нб — гемоглобин, вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ГПО — глутатионпероксидаза, ДД — диастолическая дисфункция, ЗС — задняя стенка, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, СД — сахарный диабет, СОД — супероксиддисмутаза, СФВ — сохраненная фракция выброса, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность

У пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со стабильным течением, сахарный диабет (СД) 2 типа встречается у 24%, а у госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН процент больных СД достигает уже 40% [9], а с учетом патофизиологических, метаболических и нейрогуморальных нарушений эти пациенты имеют худший прогноз, чем без сопутствующих метаболических нарушений [7].

Крайне важным остается выявление диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ для своевременного назначения терапии с целью замедления прогрессирования симптомной ХСН, которая, как известно, ассоциирована с приближающейся к 50% 5-летней смертностью [9].

Наиболее известными скрининговыми обследованиями для диагностики ХСН являются лаборатор-

ные показатели, такие как мозговые натрийуретические пептиды [2]. В последние годы активно изучается галектин-3, представляющий растворимый б-галактозид, продуцируемый активированными макрофагами и играющий важную роль в ремоделировании ЛЖ [4], а его повышенные уровни ассоциированы с неблагоприятными исходами у пациентов с СН [4, 8, 14, 20, 24].

Известно активное участие галектина-3 в процессах развития фиброза миокарда, являющегося ключевым процессом в ремоделировании сердца [5] с дальнейшим образованием рубцовой ткани [6].

Цель и задачи: изучить и сравнить значения плазменных уровней галектина-3 и BNP, показателей антиоксидантной защиты, оксидативного стресса, системного воспаления и эндотелиальной дисфунк-

* Контакты. E-mail: anichkaz@mail.ru. Телефон: (926)560-11-53

ции, углеводного обмена, параметров центральной гемодинамики для диагностики и оценки тяжести течения ХСН у больных без метаболических нарушений и с сопутствующим СД 2 типа.

Материалы и методы:

В исследование включен 91 амбулаторный пациент с ХСН ишемического генеза (наличие зон гипо- или акинеза по данным ЭХО-КГ). Контрольную группу (n=31) составили пациенты с ХСН без СД с сохраненной (n=16) и со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ (n=15). Основную группу составили пациенты с ХСН и СД 2 типа, разделенные соответственно ФВ на группу пациентов с сохраненной фракцией выброса (СФВ) (n=30) (ФВ≥50%), и сниженной ФВ ЛЖ (n=30) (ФВ<50%). Все пациенты соответствовали II-III ФК по NYHA. Обе группы сопоставимы по возрасту, сопутствующим заболеваниям. Все пациенты получали стандартную терапию ХСН (согласно Национальным рекомендациям ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) [4].

Уровень галектина-3 в крови определялся методом иммуноферментного анализа. За базовый уровень принято значение 0 нг/мл. С помощью количественного иммунофлуоресцентного экспресс-теста определялся уровень VNP в цельной крови, базовый уровень которого определен как 100 пг/мл. Определение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) в крови проводилось количественным иммунотурбидиметрическим методом с пределом обнаружения 0,25 мг/л. Определение уровня антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы (СОД) (нормальные значения 1092–1817 Ед/г гемоглобина (Hb) и глутатионпероксидазы (ГПО) (нормальные значения 27,5–73,6 Ед/г Hb), ацилгидроперекисей липидов в сыворотке крови и активность растворимой сосудисто-клеточной адге-

зивной молекулы 1 типа (VCAM-1) определялись методом иммуноферментного анализа.

Статистическая обработка выполнена с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 22. Описательная статистика приведена в виде медианы, первого и третьего квартилей. Для сравнения двух выборок использовался двухсторонний U- критерий Манна-Уитни. Для оценки направленности и выраженности связей использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. По критерию Фишера проводилось сравнение не связанных выборок переменных, сводимым к дихотомическим. Анализ выживаемости выполнялся по методу Каплана- Майера. Сравнение кривых выживаемости проводилось с помощью логрангового критерия. Разница считалась значимой при P<0,05.

Результаты и обсуждение:

Средний уровень галектина-3 в группе больных ХСН с СД 2 типа был достоверно выше, чем в контрольной группе (табл.1). Сходные данные получены в исследовании RELAX, выявившем более высокие уровни галектина-3 и СРБ в группе пациентов с метаболическими нарушениями [12].

Средний уровень VNP и вч-СРБ в контрольной группе был ниже, чем в группе пациентов с СД 2 типа (табл.1), что совпадает с результатами ранее опубликованных исследований [11].

У пациентов ХСН с нарушением углеводного обмена наблюдалась более выраженная активация механизмов антиоксидантной защиты (СОД, ГПО) на фоне выраженного системного воспаления и оксидативного стресса в сравнении с контрольной группой пациентов (табл.1), что отражает одновременное повышение продукции свободных радикалов при снижении мощности антиоксидантной защиты на фоне длительной гипергликемии [3].

Таблица 1. Лабораторные показатели в группах больных ХСН

Показатель	ХСН	ХСН + СД 2 типа	P
Галектин-3, нг/мл	0,782 [0,725; 0,856]	0,891 [0,821; 0,980]	≤0,001
VNP, пг/мл	136,0[124,0; 198,0]	188,0[162,8; 246,5]	≤0,001
вчСРБ, мг/л	1,3[1,0; 3,7]	3,5[2,1; 4,7]	=0,001
СОД, ед.акт./мг Hb	4465,38[3983,35; 4733,33]	4940,25 [4244,25; 5373,18]	=0,01
ГПО, ед.акт./мг Hb	75,4[66,3; 86,6]	88,5 [73,2; 103,5]	=0,04
АГП, нмоль/мг липида	7,86 [6,39; 10,06]	8,75 [6,54; 11,22]	NS
VCAM- 1, нг/мл	930,0 [594,4; 1066,3]	1160,0 [945,0; 1430,0]	=0,01
ХС, ммоль/л	6,2[5,8; 6,6]	6,2 [5,9; 7,0]	NS
ТГ, ммоль/л	1,64 [1,26; 1,91]	2,51 [1,97; 2,93]	≤0,001
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,1 [0,8; 1,3]	1,0[0,7; 1,2]	NS
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,28 [1,64; 2,55]	3,12[2,42; 3,59]	≤0,001

NS-недостоверное статистическое различие (P>0,05)

У пациентов ХСН с сопутствующим СД 2 типа оказался достоверно выше уровень VCAM-1 ($P=0,01$) (табл.1).

В группе пациентов ХСН с сопутствующим СД 2 типа выявлено достоверное увеличение конечного диастолического объема ($P=0,005$), конечного систолического объема ($P=0,04$), конечного диастолического размера ($P=0,03$), и, соответственно, более низкая ФВ ЛЖ ($P=0,03$) по сравнению с контрольной группой. Группы достоверно различались и по выраженности гипертрофии миокарда ЛЖ (межжелудочковая перегородка (МЖП) ($P=0,03$), задняя стенка ЛЖ (ЗС) ($P=0,03$). Полученные результаты свидетельствуют о более выраженных процессах ремоделирования сердца у больных ХСН с СД 2 типа.

При сопоставлении пациентов контрольной группы и пациентов ХСН с СД 2 типа не выявлено достоверного различия между типами ДД. Не отмечено достоверных различий между группами в показателях диастолической функции ЛЖ (максимальная скорость раннего диастолического наполнения (Е), максимальная скорость позднего диастолического наполнения (А), отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения (Е/А), время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT), время замедления раннего трансмитрального потока (DT) максимальная скорость подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (Е'), соотношение максимальных скоростей раннего диастолического наполнения ЛЖ и подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (Е/Е').

Таким образом, у пациентов с ХСН наличие СД 2 типа оказывает негативное влияние как на параметры систолической функции ЛЖ и соответственно количественные показатели камер сердца, так и на изучаемые лабораторные показатели. Были дополнительно проанализированы вышеуказанные параметры только у пациентов основной группы для более подробной оценки влияния СД 2 типа на клинико-инструментальные показатели у больных ХСН, разделенных на основании ФВ ЛЖ.

У пациентов с ХСН и СД 2 типа уровень галектина-3 был выше в группе с СФВ ($P=0,01$), что по-видимому, обусловлено активностью фибротических процессов в миокарде у пациентов этой группы.

Напротив, более высокое содержание BNP обнаружено в группе пациентов со сниженной ФВ ЛЖ ($P\leq 0,001$) (табл.2). Это подтверждают результаты исследования I-PRESERVE, где степень повышения концентрации натрийуретических пептидов в плазме у больных с СФВ была меньше, чем у пациентов со сниженной ФВ [13]. Кроме того, в группе пациентов со сниженной ФВ ЛЖ отмечалось снижение антиоксидантных ферментов ($P=0,03$).

При анализе показателей центральной гемодинамики закономерно в группе пациентов со сниженной ФВ выявлена более выраженная дилатация как левых (КДО ЛЖ ($P\leq 0,001$), КСО ЛЖ ($P\leq 0,001$), КДР ЛЖ ($P\leq 0,001$), ЛП ($P=0,001$), так и правых камер сердца (ПП ($P\leq 0,001$), ПЖ ($P=0,003$) и более тяжелая степень легочной гипертензии ($P\leq 0,001$).

При сравнении показателей диастолической функции ЛЖ выявлены более выраженные изменения в группе пациентов со сниженной ФВ ЛЖ (Е ($P=0,006$), Е/А ($=0,01$), IVRT ($P\leq 0,001$), Е' ($P=0,001$), Е/Е' ($P=0,001$).

В настоящее время имеются единичные сообщения, дающие определение места галектина-3 в формировании и прогрессировании метаболических нарушений. В нашем исследовании в обеих группах пациентов выявлена достоверная корреляция уровня галектина-3 с показателями гликемического профиля (инсулин, HbA1C, НОМА- IR). Так, в группе пациентов с СФВ выявлена отрицательная корреляция с инсулином ($r= -0,484$; $P=0,02$), HbA1C ($r= -0,639$; $P=0,002$), НОМА- IR ($r= -0,435$; $P=0,04$), в группе пациентов со сниженной ФВ также обнаружена отрицательная корреляция с инсулином ($r= -0,536$, $P=0,01$), HbA1C ($r= -0,749$, $P\leq 0,001$), НОМА-IR ($r= -0,482$, $P=0,03$). При проведении корреляционного анализа этих показателей с уровнем BNP достоверной взаимосвязи не выявлено. Сравнимые данные были получены и у Tsuyoshi Ohkura, который получил отрицательные корреляции галектина-3 с HbA1C, инсулином и НОМА-IR [15]. Возможно, это связано с участием галектина-3 в процессах фиброза b-клеток поджелудочной железы и как следствие, снижением секреции инсулина на фоне максимальной активности фибротических процессов [17].

В обеих группах пациентов выявлена положительная достоверная корреляция галектина-3 и вч-СРБ

Таблица 2. Лабораторные показатели пациентов в группах больных ХСН с СД 2 типа

Показатель	ХСН с сохраненной ФВ	ХСН со сниженной ФВ	P
Галектин-3 (нг/мл)	0,955 [0,886; 1,010]	0,816 [0,776; 0,934]	$=0,01$
BNP (нг/мл)	169,0 [149,8; 178,5]	242,5 [197,8; 331,0]	$\leq 0,001$
СОД, ед. акт./мг Нб	5656,3 [4413,7; 6082,2]	4537,9 [3767,0; 5092,4]	$=0,03$
ГПО, ед. акт./мг Нб	93,5 [73,5; 105,4]	80,4 [74,0; 84,5]	$=0,03$

(в группе с СФВ $r=0,651$, $P=0,001$; в группе со сниженной ФВ $r=0,679$, $P=0,001$), что может рассматриваться как участие галектина-3 в процессах ремоделирования миокарда и взаимодействия с различными провоспалительными цитокинами [10, 15, 16, 21].

Ни в одной из групп пациентов не обнаружено достоверных корреляционных взаимосвязей между галектином-3 и параметрами антиоксидантной защиты, оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции.

При проведении корреляционного анализа в группе пациентов с СФВ выявлена положительная достоверная корреляция галектина-3 с показателями диастолической функции (E ($r=0,555$, $P=0,01$), A ($r=-0,574$, $P=0,008$), E/A ($r=0,688$, $P=0,004$), DT ($r=-0,482$, $P=0,03$), E/E' ($r=0,517$, $P=0,02$)). В группе со сниженной ФВ ЛЖ корреляции между уровнем галектина-3 и показателями ДД не выявлено.

При корреляционном анализе в обеих группах пациентов выявлена более достоверная взаимосвязь уровней VNP и объемных показателей левых отделов сердца в группе пациентов со сниженной ФВ (КДО ЛЖ ($r=0,747$, $P\leq 0,004$), КСО ЛЖ ($r=0,792$, $P\leq 0,004$), КДР ЛЖ ($r=0,732$, $P\leq 0,004$)).

В группе пациентов со сниженной ФВ обнаружены достоверные корреляции уровня VNP с показателями диастолической функции ЛЖ (E ($r=0,844$, $P\leq 0,004$), A ($r=-0,758$, $P=0,002$), E/A ($r=0,859$, $P\leq 0,004$), IVRT ($r=-0,635$, $P=0,04$), DT ($r=-0,719$, $P=0,004$)). В то же время в группе с СФВ не выявлено достоверных корреляций с показателями диастолической функции, что обусловлено относительно невыраженным ремоделированием сердца у пациентов этой группы.

Ранее неоднократно оценивалась прогностическая роль галектина-3, у пациентов как с остро развив-

шейся СН, так и у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [4, 5, 8, 14, 19].

В нашем исследовании пациенты с уровнем галектина-3 выше 1 нг/мл ассоциировались с неблагоприятным течением ХСН в виде декомпенсации или повторной госпитализации по поводу ХСН (рис.1).

P=0,00048 (критерий Log-Rank)

Выводы:

Наличие сопутствующего СД 2 типа оказывает негативный вклад как на параметры центральной гемодинамики, так и на лабораторные показатели у пациентов ХСН. С учетом значимой частоты развития диастолической дисфункции у пациентов с метаболическими нарушениями, рутинное определение уровня галектина-3 представляется целесообразным у пациентов с СД 2 типа для ранней диагностики ХСН. Выявленные более высокие значения уровня галектина-3, а также его корреляционные взаимодействия с показателями диастолической функции ЛЖ в группе пациентов с СФВ, определяют большую диагностическую ценность этого биомаркера именно у этой группы пациентов. Плазменный уровень галектина-3 позволяет диагностировать диастолическую дисфункцию ЛЖ на ранних этапах ремоделирования миокарда. Уровень галектина-3 выше 1 нг/мл ассоциирован с неблагоприятным прогнозом по поводу декомпенсации или повторной госпитализации у пациентов с ХСН и СД 2 типа.

Ⓐ

Список литературы

1. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечная недостаточность. 2013. Т. 81. № 7. С. 379–472.
2. Braunwald E. N Engl J Med. Biomarkers in heart failure. 2008 May 15;358(20):2148–59.
3. Colak E, Majkić-Singh N, Stanković S, Srecković-Dimitrijević V, Djordjević PB, Lalić K, Lalić N. Parameters of antioxidative defense in type 2 diabetic patients with cardiovascular complications. Ann Med. 2005;37(8):613–20.
4. de Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T, van der Meer P, Voors AA, Hillege HL, van Veldhuisen DJ. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. Ann Med. 2011 Feb;43(1):60–68.
5. de Boer RA, Voors AA, Muntendam P, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. Eur J Heart Fail. 2009 Sep;11(9):811–7.
6. de Boer RA, Yu L, van Veldhuisen DJ. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure. Curr Heart Fail Rep. 2010 Mar;7(1):1–8.
7. Dei Cas A, Khan SS, Butler J, Mentz RJ, Bonow RO, Avogaro A, Tschoepe D, Doehner W, Greene SJ, Senni M, Gheorghiadu M, Fonarow GC. Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure. JACC Heart Fail. 2015 Feb;3(2):136–45.

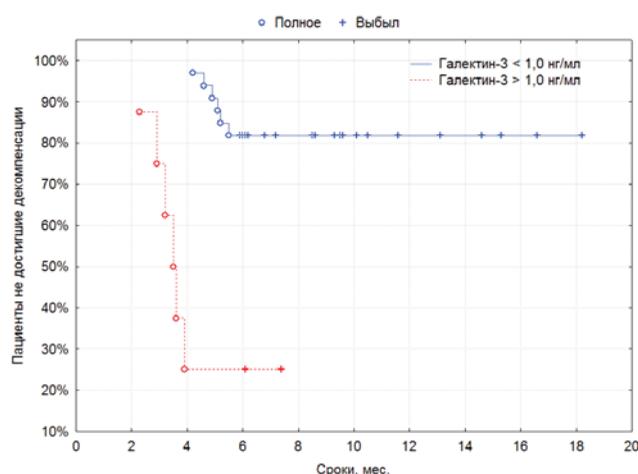


Рисунок 1. Прогностическая ценность галектина-3

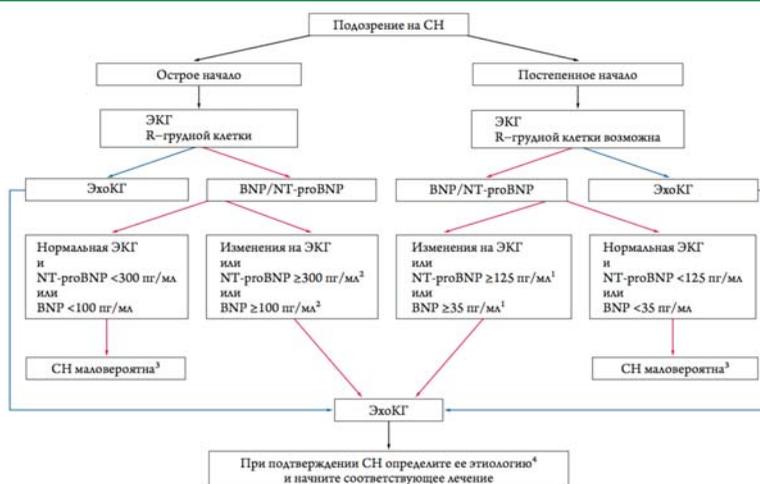
8. Dirk J. A. Lok, Peter Van Der Meer, Pieta W. Bruggink-Andre' de la Porte, Erik Lipsic, Jan Van Wijngaarden, Hans L. Hillege, Dirk J. van Veldhuisen. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. Eur J HeartFail. 2012 Jan;14(1):74–81.
9. Felker GM, Fiuzat M, Shaw LK, Clare R, Whellan DJ, Bettari L, Shirolkar SC, Donahue M, Kitzman DW, Zannad F, Piña IL, O'Connor CM. Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study. CircHeartFail. 2012 Jan;5(1):72–8.
10. Jin QH, Lou YF, Li TL, Chen HH, Liu Q, He XJ. Serum galectin-3: a risk factor for vascular complications in type 2 diabetes mellitus. ChinMed J (Engl). 2013;126(11):2109–15.
11. Kroon MH, van den Hurk K, Alssema M, Kamp O, Stehouwer CD, Henry RM, Diamant M, Boomsma F, Nijpels G, Paulus WJ, Dekker JM. Prospective associations of B-type natriuretic peptide with markers of left ventricular function in individuals with and without type 2 diabetes: an 8-year follow-up of the Hoorn Study. DiabetesCare. 2012 Dec;35(12):2510–4.
12. Lindman BR, Dávila-Román VG, Mann DL, McNulty S, Semigran MJ, Lewis GD, de las Fuentes L, Joseph SM, Vader J, Hernandez AF, Redfield MM. Cardiovascular phenotype in HFpEF patients with or without diabetes: a RELAX trial ancillary study. J AmCollCardiol. 2014 Aug 12;64(6):541–9.
13. McKelvie RS, Komajda M, McMurray J, Zile M, Ptaszynska A, Donovan M, Carson P, Massie BM. Baseline plasma NT-proBNP and clinical characteristics: results from the irbesartan in heart failure with preserved ejection fraction trial. J Card Fail 16:128–134.
14. Milting H, Ellinghaus P, Seewald M, et al.: Plasma biomarkers of myocardial fibrosis and remodeling in terminal heart failure patients supported by mechanical circulatory support devices. J Heart Lung Transplant 2008, 27:589–596.
15. Ohkura T, Fujioka Y1, Nakanishi R1, Shiochi H1, Sumi K1, Yamamoto N1, Matsuzawa K2, Izawa S1, Ohkura H2, Ueta E3, Kato M1, Miyoshi E4, Taniguchi S2, Yamamoto K1. Low serum galectin-3 concentrations are associated with insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. DiabetolMetabSyndr. 2014 Sep 27;6(1):106.
16. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. Circulation. 2000;102:3060–7.
17. Saksida T, Nikolic I, Vujicic M, Nilsson UJ, Leffler H, Lukic ML, Stojanovic I, Stosic-Grujicic S. Galectin-3 deficiency protects pancreatic islet cells from cytokine-triggered apoptosis in vitro. J Cell Physiol. 2013;228:1568–1576.
18. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, van Berlo JH, Cleutjens JP, Schroen B, André S, Crijns HJ, Gabius HJ, Maessen J, Pinto YM. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. Circulation. 2004 Nov 9;110(19):3121–8.
19. Van der Velde AR, Gullestad L, Ueland T, Aukrust P, Guo Y, Adourian A, Muntendam P, van Veldhuisen DJ, de Boer RA. Prognostic value of changes in galectin-3 levels over time in patients with heart failure: data from CORONA and COACH. CircHeartFail. 2013 Mar;6(2):219–26.
20. van Kimmenade RR1, Januzzi JL Jr, Ellinor PT, Sharma UC, Bakker JA, Low AF, Martinez A, Crijns HJ, MacRae CA, Menheere PP, Pinto YM. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. J AmCollCardiol. 2006 Sep 19;48(6):1217–24.
21. Wedel H, McMurray JJ, Lindberg M, Wikstrand J, Cleland JG, Cornel JH, et al. CORONA Study Group Predictors of fatal and non-fatal outcomes in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): incremental value of apolipoprotein A-1, high-sensitivity C-reactive peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide. Eur J Heart Fail. 2009;11:281–91.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

**Национальные рекомендации
ОССН, РКО и РНМОТ
по диагностике и лечению ХСН
(четвертый пересмотр)**

Утверждены на Конгрессе
ОССН 7 декабря 2012 года,
на Правлении ОССН
31 марта 2013
и Конгрессе РКО
25 сентября 2013 года

УДК 616.12–008.46–036.12 (083.13)



Обратите внимание на использование альтернативных подходов: в первую очередь выполняется ЭхоКГ (синие стрелки) или тест на мозговые натрийуретические гормоны (красные стрелки).

¹ – выбраны точки разделения, используемые для исключения сердечной недостаточности, что позволяет свести к минимуму вероятность ложноположительных результатов и тем самым избежать ненужных ЭхоКГ исследований.
² – при остром начале симптомов повышение содержания натрийуретических гормонов, помимо сердечной недостаточности, может быть связано с острым коронарным синдромом, над- и желудочковыми аритмиями, тромбозом большой артерии, выраженной хронической обструктивной болезнью легких, протекающей с повышением давления в правой предсердии, почечной недостаточностью, сепсисом. При постепенном начале симптомов повышение содержания натрийуретических гормонов может быть связано с почечным возрастом (>75 лет), наджелудочковыми аритмиями, гипертрофией ЛЖ, хронической обструктивной болезнью легких и хронической почечной недостаточностью.
³ – на фоне лечения содержание натрийуретических гормонов может снизиться; кроме того, у больных с СН-СФВ может отсутствовать значимое повышение содержания этих гормонов.
⁴ – см. таблицу 2.

Рисунок 1. Диагностический алгоритм при подозрении на сердечную недостаточность

ПОЛТОРА ДЕСЯТИЛЕТИЯ СПУСТЯ

Итоги XV Юбилейного конкурса профессионалов фармацевтической отрасли «Платиновая унция-2014» были подведены 23 апреля. На главное светское отраслевое мероприятие собрался весь цвет фармбизнеса. Темой вечера было выбрано кино, а оглашение имен победителей сопровождалось песнями из известных кинофильмов. Как оказалось, между киноиндустрией и фармой действительно много общего: есть свои «блокбастеры», «ремейки» и, самое главное, торжественная церемония награждения.

Кинотематика царила в этот вечер как во время приветствия гостей, так и на большой сцене. Главной «звездой» вечера стала Лариса Долина, которая с воодушевлением исполнила песни из популярных кинофильмов. Недавно блиставшая на телеэкранах участница телепроекта «Голос. Дети» Лора Григорьева открыла торжественную церемонию, а полуфиналистка проекта «Голос» Елена Максимова настроила гостей на романтический лад. Также своими голосами торжество украсили солисты Мариинского театра.

Однако роль Всероссийского ежегодного открытого конкурса «Платиновая унция» намного шире, чем просто светское мероприятие. Церемония позволяет фармсообществу подвести итоги ушедшего года и наметить новые пути и перспективы своего развития.

Генеральный директор коммуникационного агентства «Аарон Ллойд» (организатор «Платиновой унции») Юрий Уляшев уверен, что конкурс — это свое-

го рода «школа мастерства», которая помогает специалистам обмениваться опытом, расширять кругозор и узнавать о наиболее значимых достижениях своих коллег, партнеров и конкурентов.

На пятнадцатом конкурсе «Платиновая унция» несколько десятков номинантов претендовали как раз на пятнадцать заветных хрустальных статуэток. Отдельной специальной наградой организационного комитета «За выдающийся вклад в становление фармацевтического рынка России» посмертно отметили заслуги основателя и руководителя фармацевтической компании «СИА Интернейшнл» Игоря Феликсовича Рудинского. Именно он полтора десятилетия назад стоял у истоков основания конкурса «Платиновой унции». Награду вручили его супруге Елене Яковлевне Рудинской.

Вторая специальная награда конкурса была присуждена компании «Гедеон Рихтер» «За вклад в соци-



Фото 1. Компания «Гедеон Рихтер» удостоилась специальной награды «За вклад в социальную адаптацию пожилых людей, находящихся в домах престарелых». Статуэтку получила заместитель директора, руководитель департамента маркетинга российского представительства «Гедеон Рихтер» Елена Пархонина.

альную адаптацию пожилых людей, находящихся в домах престарелых». Компанией была организована программа «Новая жизнь».

Официальным партнером «Платиновой унции» в третий раз стала компания Galderma.

Также в числе спонсоров церемонии ведущая компания в сфере антибиотикотерапии и урологии «Астеллас», и «RD-1», компания, специализирующаяся на услугах по подготовке и проведению клинических исследований и на регистрации лекарственных средств.

Основной принцип конкурса — профессионалы оценивают профессионалов. Поэтому все победители были определены путем голосования Экспертного совета. В этом году в него вошло более ста первых лиц крупнейших фармацевтических компаний, аптечных сетей и дистрибьюторов, профильных ассоциаций, аналитических агентств, представителей науки. Уже много лет официальным аудитором конкурса является Компания ЕУ, которая и в этот раз подтвердила прозрачность и объективность результатов конкурса.

Торжественную церемонию награждения победителей открыл директор Института развития общественного здравоохранения Юрий Крестинский: «В этом году мы привнесли в конкурс некоторые новации. Например, последний год-два все пристально наблюдают за тем, кто кого купил и кто кого продал. И мы решили учредить новую номинацию — «Сделка года». Также налицо тенденция к локализации фармацевтических производств, в связи с чем мы приняли решение отменить деление компаний производителей на иностранных и российских. Мы стараемся следовать тенденциям. Я искренне надеюсь, что весь состав организационного комитета вместе с аудито-



Фото 3. Руководитель коммерческого отдела компании «Астеллас» Ирина Бураченко вручила награду в номинации «Дистрибьютор года» исполнительному директору ЗАО НПК «Катрен» Владимиру Спиридонову

рами сделали все возможное, чтобы выделить то лучшее, что есть на нашем рынке и создать для нас всех очередной праздник» — отметил г-н Крестинский.

Ведущими вечера выступили главный редактор газеты «Фармацевтический вестник» Герман Иноземцев, директор Центра социальной экономики Давид Мелик-Гусейнов и телеведущая Евгения Родионова.

Справка

Победители «Платиновой унции»:

- номинация «Работодатель года» — компания «Джонсон и Джонсон»;
- «Бизнес-проект года» — проект «Apteka.ru» компании «Катрен»;
- «Социальный проект года» — программа Women First компании «Эбботт»;
- «Динамика года» среди торговых марок в государственном сегменте — препарат «Кивекса» компании «Виив Хэлскер Трейдинг»;
- «Динамика года» среди ТМ в розничном сегменте — препарат «Ксарелто» компании «Байер»;
- «Динамика года» среди фармацевтических компаний — компания «Гематек»; «Генерический препарат года» — препарат «Динамико» компании «Тева»; «Оригинальный препарат года» — препарат «Ксарелто» компании «Байер»;
- «Лонч года» — «Супракс Солютаб» компании «Астеллас»;
- «Безрецептурный препарат года» — препарат «Ингавирин» компании «Валента»; «Аптека года» — аптека № 9 в г. Казани;
- «Аптечная сеть года» — аптечная сеть 36,6 / A.V.E.;
- «Производитель года» — компания «Новартис»;
- «Дистрибьютор года» — компания «Катрен»;
- «Сделка года» — приобретение компанией «Эбботт» производителя «Верофарм».



Фото 2. Награду в номинации «Аптечная сеть года» генеральный директор по России и СНГ компании «Галдерма» Денис Патрышев вручил председателю совета директоров A.V.E.group Темуру Шакая

Л.М. Фархутдинова¹, А.Л. Бруй^{1,2}

¹— Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

²— Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, Уфа

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДИФФУЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Резюме

Статья посвящена особенностям течения диффузного токсического зоба в пожилом возрасте. Проанализирован клинический случай тиреотоксикоза у пожилого пациента. Отражены характерные проявления диффузного токсического зоба у гериатрических больных, патогенез, принципы диагностики и лечения.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса, тиреотоксикоз, тиреотоксическое сердце, фибрилляция предсердий.

Abstract

The article contains an analysis of the clinical case of Graves disease in the elderly. The features of thyrotoxic disorders in the elderly, the reasons for their development are presented. It describes characteristic manifestations of diffuse toxic goiter in geriatric patients, pathogenesis, diagnosis and treatment principles.

Key words: diffuse toxic goiter, Graves disease, thyrotoxicosis, thyrotoxic heart, atrial fibrillation.

ДТЗ — диффузный токсический зоб, ФП — фибрилляция предсердий, ЩЖ — щитовидная железа, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография

Не умножай сущности без надобности.

Уильям Оккам

Диффузный токсический зоб (ДТЗ), или болезнь Грейвса, — одно из наиболее распространенных заболеваний щитовидной железы (ЩЖ). Частота встречаемости ДТЗ в Российской Федерации составляет около 1%, при этом женщины болеют в 10–20 раз чаще, чем мужчины. Пик заболеваемости наблюдается в молодом и среднем возрасте — 30–40 лет, однако дебют ДТЗ возможен в любой возрастной группе [2, 3, 7, 8, 13].

По современным представлениям ДТЗ — аутоиммунное заболевание, обусловленное нарушением функционирования иммунной системы под действием провоцирующих факторов на фоне наследственной предрасположенности. В результате происходит инфильтрация паренхимы щитовидной железы иммунными (лимфоцитами, макрофагами, плазматическими клетками) и образование антител против различных компонентов тиреоидной ткани. Из синтезируемых тиреоидных антител основное значение принадлежит антителам к рецептору тиреотропного гормона, которые имитируют стимулирующий эффект тиреотропного гормона, что приводит к пролиферативному процессу в щитовидной

железе и гиперпродукции тиреоидных гормонов с развитием синдрома тиреотоксикоза [2, 7, 9–11].

В патогенезе клинических проявлений ДТЗ ключевое значение принадлежит способности гормонов ЩЖ потенцировать активность симпатической нервной системы, что обусловлено повышением плотности адренорецепторов в клетках и возрастанием чувствительности к катехоламинам. Кроме того, имеет значение структурное сходство тиреоидных гормонов с катехоламинами: как катехоламины (дофамин, норадреналин, адреналин), так и гормоны щитовидной железы являются производными аминокислоты тирозина.

Катехоламины имеют короткий период полувыведения, долговременное симпатомиметическое действие тиреоидных гормонов связывают с их эффектами на генном уровне. Гормоны щитовидной железы индуцируют экспрессию генов, регулирующих активность катехоламинообразующих ферментов, а также взаимодействуют с ядерными рецепторами в клетке, стимулируя активность метаболических процессов в митохондриях. Метаболические эффекты

* Контакты. E-mail: brui@inbox.ru. Телефон: +7(917) 400-24-44

тиреоидных гормонов зависят от их количества: в малых дозах они обладают анаболическим эффектом, в больших — катаболическим, поэтому тяжелый длительный тиреотоксикоз приводит к развитию дистрофических изменений в органах и тканях. Отличием пожилого возраста является преобладание дистрофических процессов на фоне тиреотоксикоза.

В результате симпатомиметического действия тиреоидных гормонов повышается функциональная активность всех органов и систем организма, при этом наиболее характерные изменения наблюдаются со стороны нервной (повышенная возбудимость, раздражительность, дрожь, потливость), сердечно-сосудистой системы (тахикардия, повышенное пульсовое давление, фибрилляция предсердий) и желудочно-кишечного тракта (усиление моторной функции, потеря массы тела на фоне повышенного аппетита) [1, 7, 14, 15].

Центральное место в клинике занимают проявления со стороны сердечно-сосудистой системы, от которых зависит прогноз заболевания и трудоспособности: тиреотоксическая миокардиодистрофия приводит к развитию фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, возникновению летальных желудочковых аритмий, как наиболее частых причин смерти при ДТЗ.

Сердечно-сосудистая декомпенсация чаще наблюдается у пожилых, что обусловлено возрастными изменениями сердечной мышцы и наличием сопутствующей кардиальной патологии. Высокую чувствительность к увеличению уровня тиреоидных гормонов у пациентов старше 40 лет продемонстрировало широкое применение в прошлом препаратов тироксина для лечения эутиреоидного узлового зоба и аутоиммунного тиреоидита в фазе эутиреоза, способствовавшее повышению риска фибрилляции предсердий [4, 5, 6, 12].

Гемодинамика при ДТЗ характеризуется формированием гиперкинетического типа кровообращения: увеличением сократительной способности миокарда и вазодилатацией, что обусловлено стимуляцией β_1 -адренорецепторов сердца и β_2 -адренорецепторов сосудистой стенки, а также непосредственным влиянием на миокард и сосуды избытка тиреоидных гормонов. В результате систолическое артериальное давление, как правило, умеренно увеличивается, а диастолическое — снижается, при тяжелом тиреотоксикозе вплоть до нуля, что известно как «симптом бесконечного нижнего тона». Данные изменения вызывают повышение пульсового давления, поэтому больные нередко ощущают пульсацию в голове, сердце, подложечной области. Характерно усиление верхушечного сердечного толчка при пальпации области сердца, увеличение амплитуды зубцов по электрокардиограмме (ЭКГ), повышение экскурсии

задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, а также высокая фракция выброса по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). У пациентов пожилого возраста снижение диастолического давления менее выражено из-за атеросклеротических изменений сосудистой стенки.

Самым постоянным нарушением ритма при ДТЗ является синусовая тахикардия. Однако в пожилом возрасте этот симптом встречается лишь в 30 % случаев, что обусловлено развитием синдрома слабости синусового узла на фоне тиреотоксической миокардиодистрофии. Более того, в некоторых случаях может наблюдаться брадикардия.

Второе по частоте нарушение ритма — фибрилляция предсердий (ФП), которая встречается у 2–25 % больных ДТЗ по сравнению с 0,4 % в популяции. Персистирующей форме ФП предшествуют, как правило, предсердная экстрасистолия и пароксизмы ФП. У пожилых пациентов риск ФП в 3 раза выше и достигает 30–40 %.

Следует отметить, что риск ФП у лиц мужского пола особенно высок и составляет 50 % у пациентов с тиреотоксикозом старше 60 лет, что определяет целесообразность более широкого применения радикального метода лечения у мужчин с ДТЗ — тиреоидэктомии. Гендерным отличиям риска ФП способствует более высокая активность симпатического отдела нервной системы у мужчин по сравнению с женщинами [1, 14].

Развитие недостаточности кровообращения при тиреотоксикозе не характерно из-за увеличения сократительной способности миокарда, повышения фильтрационной активности почек, потери веса и склонности к дегидратации. Однако у гериатрических пациентов ФП сопровождается декомпенсацией сердечно-сосудистой деятельности с развитием недостаточности в большом круге кровообращения, поскольку компенсаторные возможности правых отделов сердца истощаются быстрее.

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта при тиреотоксикозе у пожилых отличаются выраженной потерей массы тела, в ряде случаев вплоть до кахексии, что также обусловлено преобладанием дистрофических процессов на фоне симпатомиметического эффекта избытка гормонов ЩЖ. В тяжелых случаях наблюдается нарушение функции печени, проявляющееся желтухой, повышением в крови уровня билирубина и печеночных ферментов.

Состояние нервной системы при тиреотоксикозе характеризуется наличием гиперадренергических симптомов. Отличием неврологических проявлений в пожилом возрасте является реакция истощения нервной системы со склонностью к депрессии и апа-

тии, развитием тяжелой проксимальной миопатии с выраженной мышечной слабостью.

Основными причинами обращения к врачу больных ДТЗ пожилого возраста являются сердечно-сосудистые расстройства, слабость и потеря массы тела. Как показывает практика, кардиальные нарушения у пожилых пациентов с ДТЗ, как правило, связывают с ишемической болезнью сердца, а похудание и мышечная слабость становятся причиной онкологического поиска. Вместе с тем в отсутствии анти-тиреоидной терапии тиреотоксикоз прогрессирует с развитием недостаточности кровообращения и угрожающих жизни аритмий [1, 4, 7, 13].

Клинический случай

Пациент 80 лет поступил в эндокринологическое отделение Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова с жалобами на перебои в работе сердца, одышку при минимальной физической нагрузке, отеки на ногах, постоянные боли колющего характера в левой половине грудной клетки, похудание на 10 кг и выраженную общую слабость.

Больным себя считает около полугода, когда стал отмечать слабость, быструю утомляемость, перебои в сердце, одышку при нагрузке, дрожь в руках, а также постепенное снижение массы тела при сохранном аппетите. Кроме того, больной обнаружил на ощупь образование на шее, деформирующее ее контур. Обратился к врачу. При обследовании результаты общего и биохимического анализа крови не обнаружили отклонений, по данным ЭКГ — синусовый ритм 74 уд. в 1 минуту, диффузные нарушения реполяризации. Ультразвуковое исследование ЩЖ выявило многоузловой зоб. Больной был направлен к онкологу с подозрением на злокачественное заболевание щитовидной железы. Результаты аспирационной биопсии исключили онкологический процесс.

В течение последующих 3-х месяцев самочувствие пациента продолжало ухудшаться — снижалась масса тела, нарастали слабость и одышка, участились перебои в сердце, со слов больного «сердце ударило в грудную клетку», появились отеки на ногах. Слабость стала настолько выраженной, что больной, выйдя из бани (он проживает в частном доме с баней), споткнулся, упал и не смог самостоятельно подняться. Только благодаря помощи сына сумел добраться до кровати.

Пациент был вторично направлен на консультацию онколога. Повторно выполнена биопсия щитовидной железы, получено заключение: «коллоидный узел». Проведены рентген легких, фибробронхоскопия, фиброгастродуоденоскопия, не обнаружившие онкопатологии. По данным ЭКГ выявлена

нормосистолическая форма фибрилляции предсердий, единичные желудочковые экстрасистолы. Больному рекомендован бета-блокатор (бисопролол 2,5 мг/сут), метаболический препарат (триметазидин 2 таб./сут) и антиагрегант (ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут).

Несмотря на кардиотропную терапию, симптомы декомпенсации сердечной деятельности и слабость прогрессировали. Со слов больного, при ходьбе одышка требовалась через каждые два-три шага. Повторная ЭКГ выявила частые желудочковые экстрасистолы на фоне нормосистолической формы мерцания предсердий, биохимическое исследование крови обнаружило нарушение функции печени: увеличение уровня гамма-глутамилтранспептидазы до 158 Ед/мл (до 50 — здесь и далее в скобках указан референсный интервал) и общего билирубина до 130 мкмоль/л (до 21). С целью уточнения функционального состояния ЩЖ проведено исследование гормонов. Результаты исследования выявили тиреотоксикоз: тиреотропный гормон — 0,008 мМЕ/мл (0,23–3,40), свободный тироксин — 39,26 пмоль/л (7,86–14,44). По тяжести состояния больной госпитализирован в эндокринологическое отделение Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова для уточнения диагноза и тактики ведения.

Из анамнеза жизни отмечалась отягощенная наследственность по ДТЗ — родной брат оперирован в связи с данным заболеванием. При осмотре пациента обращало внимание астеническое телосложение, пониженное питание (рост — 162 см, вес — 55 кг, индекс массы тела — 21 кг/м² (19–25), сниженный тургор кожи, отеки стоп и голеней до уровня средней трети. В позе Ромберга выявлялся мелкий тремор кончиков пальцев кистей рук. Щитовидная железа при пальпации безболезненная, плотная, неоднородной консистенции, подвижная, увеличена до II степени (по ВОЗ). При пальпации области сердца отмечался приподнимающий сердечный толчок, при аускультации — аритмия со средней частотой сердечных сокращений 78 уд. в 1 минуту, акцент первого тона на верхушке, систолический шум над всеми отделами сердца. Артериальное давление — 110 и 65 мм рт. ст.

По данным ЭКГ — нормосистолическая форма фибрилляции предсердий с частотой 70–109 в 1 минуту, частые желудочковые экстрасистолы. Проведено суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, по результатам которого средняя частота сердечных сокращений составила 71 уд. в 1 мин, зарегистрирована высокая желудочковая эктопическая активность: 716,4 желудочковых экстрасистол в час, пробежки желудочковой тахикардии.

Результаты ЭхоКГ характеризовались диффузными дистрофическими изменениями миокарда. Про-

дольные размеры предсердий оказались увеличенными — левого до 65 мм, правого до 59 мм (до 48), диастолический размер правого желудочка достигал верхней границы диапазона нормы — 27 мм (до 29). Обнаружена регургитация на трикуспидальном, митральном и аортальном клапанах (3+, 2+ и 1+, соответственно), пролапс митрального клапана I степени, а также легочная гипертензия (расчетное давление в правом желудочке — 46 мм рт. ст. (до 35)). При этом систолическая функция левого желудочка была высокой (фракция выброса — 60% (55–60)), нарушения локальной сократимости отсутствовали.

Ультразвуковое исследование ЩЖ выявило увеличение тиреоидного объема до 125 см³, наличие изоэхогенного узла диаметром 64x41x51 мм в левой доле, множество сливающихся между собой узлов диаметром от 12 до 33 мм в правой доле, а также усиление васкуляризации ткани железы. Сцинтиграфия ЩЖ обнаружила диффузно повышенное накопление радиофармпрепарата (Tc⁹⁹), гипертекст захвата: 19,79% (до 4%).

Установлен диагноз: Диффузный токсический зоб II степени (по ВОЗ). Тиреотоксикоз тяжелой степени. Осложнения: Тиреотоксическое сердце. Фибрилляция предсердий, нормосистолический вариант, персистирующая форма. Желудочковая экстрасистолия. Пробежки желудочковой тахикардии. ХСН II А. ФК III. Легочная гипертензия 2 степени.

Назначено лечение: тиреостатики (тиамазол 30 мг/сутки), бета-блокаторы (пропранолол 20 мг 4 р/сутки), мочегонные (фуросемид 4,0 мл в/в струйно утром с дальнейшим переходом на пероральный прием 20 мг в сочетании со спиронолактоном 50 мг), глюкокортикоид (преднизолон таб. 15 мг/сут), антикоагулянт (варфарин 2,5 мг/сут) под контролем показателя международного нормализованного отношения, в/в капельно: калия хлорид 4% 30 мл, магния сульфат 25% 5 мл, глюкоза 5% 200 мл, инсулин 2 ед.

На фоне терапии в течение недели купировались отеки, к концу второй недели значительно уменьшилась слабость, перебои в сердце. Больной отметил, что сердце перестало «ударять в грудную клетку», начал прибавлять в весе. Лабораторно-инструментальное исследование через три недели от начала лечения выявило положительную динамику. По данным биохимического анализа крови отмечалась нормализация показателей функционального состояния печени. По результатам суточного мониторирования ЭКГ средняя частота сердечных сокращений составила 62 уд. в 1 мин, желудочковые экстрасистолы — 9,7 в час, пробежки желудочковой тахикардии не зарегистрированы.

Больной консультирован сосудистым хирургом, запланирована тиреоидэктомия.

В приведенном клиническом случае обращает внимание отсутствие у пожилого пациента с ДТЗ тахикардии, что явилось одной из причин затруднения своевременной диагностики заболевания. Сначала на фоне тиреотоксикоза по ЭКГ выявлялся нормосистолический синусовый ритм, затем нормосистолическая форма фибрилляции предсердий, которая по мере прогрессирования заболевания сопровождалась развитием единичных, а впоследствии множественных желудочковых экстрасистол и пробежек желудочковой тахикардии.

Желудочковая экстрасистолия является редким нарушением ритма сердца при ДТЗ, что связывают с меньшей плотностью адренорецепторов в миокарде желудочков по сравнению с предсердиями. Тяжелый тиреотоксикоз в пожилом возрасте повышает риск развития данного вида аритмии, которая может принимать фатальный характер.

В представленном случае нарушение ритма осложнилось развитием недостаточности кровообращения в виде отеков на ногах. Результаты эхокардиографии также свидетельствовали о правожелудочковой недостаточности: регургитация, наиболее выраженная на трикуспидальном клапане, и легочная гипертензия. По данным ЭКГ, миокард правого желудочка явился источником экстрасистол.

Сердечно-сосудистые расстройства у больного сопровождалась желудочно-кишечными и неврологическими симптомами: значительной потерей массы тела, нарушением функциональных показателей печени, дрожью в руках и выраженной мышечной слабостью.

Полиорганный характер поражения при ДТЗ позволяет дифференцировать его с ишемической болезнью сердца, при которой нарушения других органов и систем появляются на фоне длительного кардиального анамнеза. Ишемический анамнез в данном случае отсутствовал: до развития заболевания больной был в состоянии работать на своем приусадебном участке в 30 соток. Результаты ЭхоКГ, выявившие высокую фракцию выброса, диффузные дистрофические изменения и отсутствие локальных зон нарушения сократимости миокарда, также исключали коронарный генез заболевания.

Тяжелый полиморфный симптомокомплекс у данного больного свидетельствовал также против онкопатологии, при которой клинически выраженные нарушения, включая потерю массы тела и слабость, как правило, наблюдаются, когда диагноз уже очевиден. Кроме того, онкологическое заболевание ЩЖ не вызывает развитие тяжелой формы тиреотоксикоза в связи с очаговым характером патологического процесса, а также является редкой причиной смертности, составляя 0,4% от всех вызвавших смерть новообразований.

Таким образом, полиорганный характер поражения свидетельствует о необходимости поиска одного причинного фактора в соответствии с принципом Оккама «Не умножай сущности без надобности». У пациентов пожилого возраста сочетание сердечно-сосудистой декомпенсации с потерей массы тела и общей слабостью требует исключения тиреотоксикоза. Исследование гормонов ЩЖ в таких случаях позволит уточнить диагноз. В диагностически сложных ситуациях рекомендуется проведение сцинтиграфии ЩЖ, поскольку ДТЗ является единственным заболеванием, при котором наблюдается диффузное поглощение тиреоидной тканью радиофармпрепарата.

На фоне тиреостатической терапии наблюдается относительно быстрая динамика проявлений тиреотоксикоза, как демонстрирует данный случай. При непродолжительном анамнезе ФП (менее 4 мес.) в 70% случаев наблюдается восстановление синусового ритма с достижением эутиреоза или в последующие 8–12 недель.

Следует подчеркнуть, что наиболее значимым предиктором развития осложнений ДТЗ является длительность заболевания. В связи с этим ранняя диагностика тиреотоксикоза и адекватное лечение позволяют предупредить развитие нарушений ритма и сердечно-сосудистой недостаточности, что особенно актуально в пожилом возрасте, когда риск таких осложнений самый высокий [4, 3].

A

Список литературы

1. Бабенко А.Ю., Гринева Е.Н., Солнцев В.Н. Фибрилляция предсердий при тиреотоксикозе — детерминанты развития и сохранения // Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2013. Т. 9, № 1. С. 29–37.
2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреодология: Руководство. М.: Медицина, 2007. 816 с.

3. Петунина Н.А., Трухина Л.В. Болезни щитовидной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 216 с.
4. Телкова И.Л., Карпов Р.С. Роль тиреоидных гормонов в регуляции сердечной деятельности // Клиническая медицина. 2004. № 1. С. 12–17.
5. Трошина Е.А., Юкина М.Ю., Огнева Н.А. и др. Нарушение функции щитовидной железы и сердечно-сосудистая система // Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2010. Т. 6, № 1. С. 12–19.
6. Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э. и др. Федеральные клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению токсического зоба // Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2014. Т. 10. № 3. С. 8–19.
7. Фархутдинова Л.М. Диффузный токсический зоб. Уфа: АН РБ, Гилем, 2012. 140 с.
8. Фархутдинова Л.М. Роль микроэлементов в развитии патологии щитовидной железы // Врач. 2006. № 3. С. 43–44.
9. Фархутдинова Л.М., Аллабердина Д.У., Гайсарова Г.А. и др. Диффузный токсический зоб — системное аутоиммунное заболевание // Врач. 2011. № 9. С. 27–30.
10. Фархутдинова Л.М., Шарипова З.Ф. О распространенности болезни Грейвса в Башкирии // Казанский медицинский журнал. 2010. Т. 91, № 1. С. 114–116.
11. Шарипова З.Ф., Фархутдинова Л.М. Зависимость функции щитовидной железы от степени выраженности аутоиммунного компонента // Медицинская иммунология. 2006. Т. 8, № 2–3. С. 239.
12. Шустов С.Б., Халимов Ю.Ш., Труфанов Г.Е. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии. СПб.: Элби-СПб, 2010. 296 с.
13. Эндокринология: Руководство для врачей / Под ред. В.В. Потемкина. М.: ООО «Изд-во «Медицинское информационное агентство», 2013. 776 с.
14. Allahabadia, A. Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism / A. Allahabadia, J. Daykin, R.L. Holder et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. P. 1038–1042.
15. Franklin, H. Thyroid hormone and the cardiovascular system // H. Franklin // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 344. P. 501–509.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.

Пациенты с тиреотоксикозом предъявляют жалобы на повышенную возбудимость, эмоциональную лабильность, плаксивость, беспокойство, нарушение сна, суетливость, нарушение концентрации внимания, слабость, потливость, сердцебиение, дрожь в теле, потерю веса. Нередко больные отмечают увеличение ЩЖ, частый стул, нарушение менструального цикла, снижение потенции. Очень часто больные предъявляют жалобы на мышечную слабость. При длительном нелеченном тиреотоксикозе может развиваться снижение костной массы — остеопения. Снижение костной плотности, особенно у пожилых, является фактором риска развития переломов. Наиболее уязвимы в этом отношении женщины в постменопаузе, имеющие снижение костной массы за счет дефицита эстрогенов. Серьезную опасность для лиц пожилого возраста представляют сердечные эффекты тиреотоксикоза. Фибрилляция предсердий — грозное осложнение тиреотоксикоза. В начале появления фибрилляция предсердий обычно носит пароксизмальный характер, но при сохраняющемся тиреотоксикозе переходит в постоянную форму. У больных с тиреотоксикозом и фибрилляцией предсердий повышен риск тромбозомболических осложнений. При длительном существующем тиреотоксикозе может развиваться дилатационная кардиомиопатия, которая вызывает снижение функционального резерва сердца и появление симптомов сердечной недостаточности. Развитие функциональной автономии, преимущественно, у лиц пожилого возраста определяет клинические особенности данного заболевания. В клинической картине, как правило, доминируют сердечно-сосудистые и психические расстройства: апатия, депрессия, отсутствие аппетита, слабость, сердцебиения, нарушения сердечного ритма, симптомы недостаточности кровообращения. Сопутствующие сердечные-сосудистые заболевания, патология пищеварительного тракта, неврологические расстройства маскируют основную причину заболевания.

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТИРЕОТОКСИКОЗА С ДИФУЗНЫМ ЗОБОМ (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса-Базедова), УЗЛОВЫМ/МНОГОУЗЛОВЫМ ЗОБОМ

Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э., Румянцев П.О., Фадеев В.В., Петунина Н.А.

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЭНДОКРИНОЛОГОВ ФГБУ «ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР» МИНЗДРАВА РОССИИ
Утверждены на II Всероссийском конгрессе с участием стран СНГ «Инновационные технологии в эндокринологии» (25-28 мая 2014г.)

А.Ю. Ищенко, Н.А. Былова*

Кафедра внутренних болезней и общей физиотерапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НЕКОРРЕКТИРОВАННОЙ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОЙ КОММУНИКАЦИИ У ПАЦИЕНТА 32 ЛЕТ.

Резюме

В статье приведено описание клинического случая пациента 32 лет с некорректированной атриовентрикулярной коммуникацией. Данный случай демонстрирует редкий врожденный порок сердца у взрослого пациента, при 96 % летальности к возрасту 6 лет.

Ключевые слова: атриовентрикулярная коммуникация, врожденный порок сердца, клинический случай

Abstract

In article we provide description of clinical case — 32 years old patient with noncorrected atrioventricular communication. This case demonstrate a rare congenital heart disease in adult (epidemiologically 96 % of deaths till the age of 6).

Key words: atrioventricular communication, congenital heart disease, clinical case

АВК — атриовентрикулярная коммуникация, АД — артериальное давление, ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ЛА — легочная артерия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МПП — межпредсердная перегородка, МЖП — межжелудочковая перегородка, НК — недостаточность клапанов, ПЖ — правый желудочек, СДА — систолическое давление в легочной артерии, ЭКГ — электрокардиография, ЭОС — электрическая ось сердца, ЭхоКГ — эхокардиография

Атриовентрикулярная коммуникация (Атриовентрикулярный канал, АВК) — аномалия развития предсердно-желудочковых отверстий и клапанов в сочетании с дефектом межпредсердной и межжелудочковой перегородок. Составляет 2–6 % среди всех врождённых пороков сердца. Выделяют полную, промежуточную и неполную формы АВК. Полная форма АВК более чем в 75 % случаев сочетается с синдромом Дауна [1].

На изображении (рисунок 1) схематически представлено взаимоотношение структур сердца в норме, при неполной и полной форме атриовентрикулярной коммуникации. В случае полной формы трикуспидальный и митральный клапан представляют собой единую структуру с 5 клапанными створками [2].

Основа изменения гемодинамики: дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), который обеспечивает сброс крови из левого желудочка (ЛЖ) в правый желудочек (ПЖ), в результате чего увеличивается давление в ПЖ, возникает его объёмная перегрузка. Как следствие увеличивается давление в легочной артерии (ЛА), быстро развивается высокая лёгочная гипертензия, значительно увеличивается давление в ПЖ, что приводит к сбросу крови из ПЖ в ЛЖ, развивается артериальная гипоксемия. АВК приводит к быстрому развитию синдрома Эйзенменгера.

Летальность составляет 46 % в возрасте до 6 месяцев, 75 % до 1 года, 96 % до 5-ти лет.

В терапевтическое отделение поступил больной 32 лет с жалобами на одышку, кашель, отёки ног, увеличение живота в объёме.

При осмотре обращают на себя внимание бледность, ангиоэктазии, истощение мышц плечевого пояса, гинекомастия, асцит, расширение вен брюшной стенки по типу *caput medusae*, массивные отёки нижних конечностей, деформация дистальных фаланг по типу «барабанных палочек», ногтей по типу «часо-

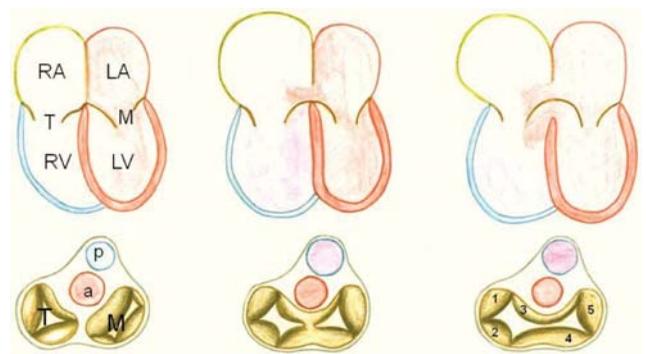


Рисунок 1. Взаимоотношение структур сердца

* Контакты. E-mail: n_bylova@mail.ru. Телефон: (903) 763-13-97

вых стёкол». В лёгких дыхание жёсткое, ослаблено ниже угла лопатки с обеих сторон. Левая граница относительной тупости сердца по передней подмышечной линии. Тоны сердца глухие, аритмичны, акцент II тона на лёгочной артерии. Во всех точках аускультации выслушивается систолический шум с максимумом во II точке.

Анамнез: с детства отмечались низкие скорость роста и толерантность к физической нагрузке. В возрасте 3-х лет установлены диагнозы «Атриовентрикулярная коммуникация, полная форма» и «Постоянная форма фибрилляции предсердий». От предложенного оперативного лечения родные отказались. В возрасте 23 — 25 лет заметил появление отёков ног, одышки при физической нагрузке. Вскоре появились асцит, эпизоды болей в сердце и потери сознания. Курит с 8 лет. С юности употреблял алкоголь, с 23 лет после психо-эмоционального стресса — в чрезмерных количествах с периодическими запоями. Со слов, в течение последнего года не употребляет. В 2008 году установлен диагноз «Цирроз печени». В течение последних 7 лет неоднократно лечился стационарно по поводу декомпенсации недостаточности кровообращения (отёки нижних конечностей до бёдер, асцит, одышка в покое). Склонность к гипотонии — рабочее АД 90/60 мм рт. ст. Постоянно принимает: Дигоксин 0,25 мг, Верошпирон 100 мг, Кардиомагнил, Эссенциале.

Настоящее ухудшение в течение 3-х дней: кашель, усиление одышки, нарастание отёков и асцита.

Рентгенография органов грудной клетки (рисунок 2): сердце резко увеличено в размерах, занимает практически всю грудную полость. Корни не дифференцируются, судить о лёгочных полях невозможно. **Заключение:** Кардиомегалия.



Рисунок 2. Рентгенография органов грудной клетки

ЭКГ (рисунок 3): низкий вольтаж, фибрилляция предсердий, отклонение электрической оси сердца влево ($\alpha -60^\circ$), блокада передней ветви левой и правой ножки пучка Гиса, гипертрофия миокарда обоих желудочков.

По данным ЭхоКГ:

Митральный клапан: стенки утолщены, расщепление передней створки. Левое предсердие: 5,0 см. Правый желудочек: 6,0 см. Регургитация: митральная +++, лёгочная +, трикуспидальная +++. Первичный дефект МПП 4,1 см; мембранозный дефект МЖП 1,0 см. СДЛА 51 мм рт. ст. Эхонегативное пространство 7,6 см за ЗСЛЖ; 1,4 см над ПЖ. **Заключение:** Врождённый порок сердца: общий открытый атриовентрикулярный канал, полная форма. Первичный дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки в мембранозной части. Расщепление передней створки митрального клапана. Удлиненная боковая створка трикуспидального клапана. Недостаточность митрального и трикуспидального клапанов. Дилатация левого предсердия и правых отделов сердца. Признаки умеренной лёгочной гипертензии. Значительный гидроперикард.

Проводимая терапия: Фуросемид 80 мг, Дигоксин 0,25 мг

С целью проведения перикардоцентеза больной был переведён в блок кардиореанимации. В связи с асцитом определение точки для пункции было затруднено, принято решение провести лапароцентез, в результате которого было эвакуировано 6 л прозрачной асцитической жидкости. При пункции перикарда получено 3850 мл опалесцирующей жёлто-зелёной жидкости (макроскопически — гнойный экссудат. К терапии добавлен Цефтриаксон. У больного отсутствовали лихорадки, лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы.

По данным контрольной ЭхоКГ сепарация листков перикарда 1,7 см за ЗСЛЖ, 1,3 см над ПЖ.

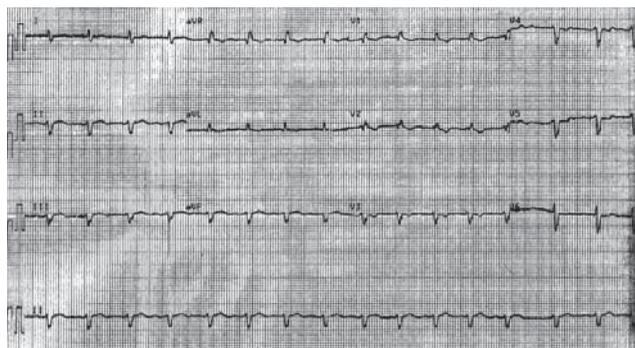


Рисунок 3. Данные ЭКГ-исследования

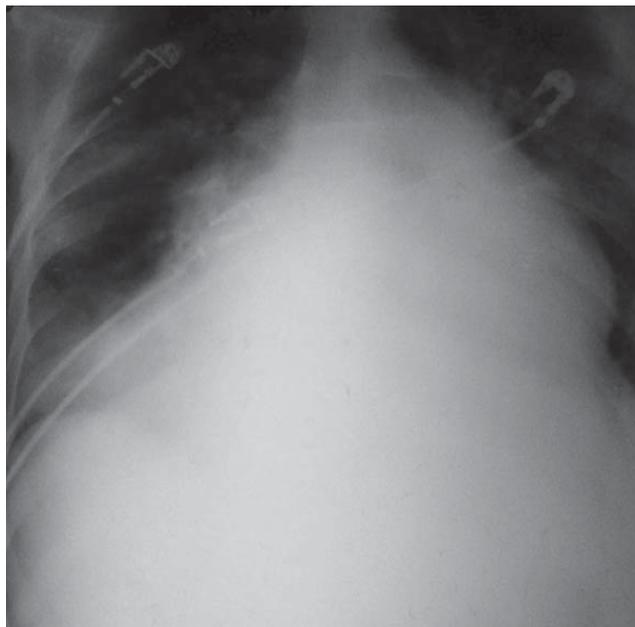


Рисунок 4. Контрольная рентгенограмма

Контрольная рентгенограмма (рисунок 4): сердце увеличено в размерах за счёт ЛП, ЛЖ, ПЖ.

После эвакуации содержимого брюшной и перикардальной полостей состояние больного значительно улучшилось: уменьшились одышка и слабость. От дальнейшего лечения пациент отказался.

Заключение: АВК требует оперативного лечения в раннем возрасте. Первичную радикальную коррекцию полной формы АВК целесообразно выполнять в возрасте 2–6 месяцев (в зависимости от клинической тяжести). Первичную радикальную коррекцию неполной формы АВК с умеренной недостаточностью митрального клапана целесообразно выполнять в возрасте от 1 года до 2 лет, при выраженной его недостаточности — в более раннем возрасте.

У не оперированных больных, доживших до взрослого возраста, прогрессирует недостаточность кровообращения, а симптоматическая терапия малоэффективна в связи с необратимыми последствиями нарушенной гемодинамики.

Ⓐ

Список литературы

1. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Клинические рекомендации по ведению детей с врожденными пороками сердца, 2013.
2. Иллюстрация Hans Hamer: Schematic representation of tricuspid(T) and mitral(M) valves in a normal heart of the common AV valve in (in)complete AVSD (<http://achdlearningcenter.org/schematic-representation-of-tricuspidt-and-mitralm-valves-in-a-normal-heart-of-hte-common-av-valve-in-incomplete-avsd/>)

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Клинические рекомендации по ведению взрослых пациентов с врожденными пороками сердца. — М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2010. — 358 с.

Общие принципы ведения пациентов

Медикаментозная терапия

Большинство пациентов не нуждаются в какой-либо регулярной медикаментозной терапии в отсутствии определенной проблемы. Ингибиторы АПФ и/или мочегонные средства могут быть назначены больным с недостаточностью АВ-клапана и симптомами хронической сердечной недостаточности. Легочные вазодилататоры могут быть назначены пациентам с ЛГ и отсутствием значительного шунтирования крови слева направо в случаях, когда присутствует высокий риск хирургического вмешательства. Назначать эти препараты нужно с осторожностью, чтобы не вызвать сброса крови справа налево.

Рекомендации к хирургической коррекции

Класс I

1. Хирургическую коррекцию АВК должны выполнять подготовленные специалисты, имеющие опыт лечения ВПС (уровень доказательности С).
2. Повторная коррекция рекомендуется взрослым больным с ВПС, ранее оперированным по поводу АВК в случаях:
 - 1) регургитации на левом АВ-клапане, что требует реконструкции или замены клапана для устранения недостаточности или стеноза, вызвавших симптомы недостаточности кровообращения, предсердные или желудочковые аритмии, прогрессивное увеличение размеров и дисфункцию ЛЖ (уровень доказательности В);
 - 2) обструкции ВТЛЖ со средним значением градиента давления больше 50 мм рт. ст. при максимальном 120 значении больше 70 мм рт. ст. или меньше 50 мм рт. ст. в сочетании с выраженной митральной или аортальной недостаточностью (уровень доказательности В);
 - 3) при наличии остаточного ДМПП или ДМЖП со значительным сбросом крови слева направо (уровень доказательности В).

Первичная операция у взрослых больных с ВПС редко рекомендуется при полной форме открытого АВК из-за наличия легочно-обструктивной сосудистой болезни.

Диагноз открытого АВК неполной или промежуточной формы может быть не идентифицирован до взрослого возраста. Первичная коррекция вообще рекомендуется при отсутствии признаков ЛГ.

Полный АВК обычно корригируется в грудном возрасте для предотвращения прогрессирующей сердечно-сосудистой и легочной недостаточности.

Гончарова З.А., Лулева С.С., Сенин С.И.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет»,
кафедра нервных болезней и нейрохирургии № 1, г. Ростов-на-Дону

ПСЕВДОВИЛЬСОН-КОНОВАЛОВ — ВОЗВРАЩЕНИЕ К ПРИМАТУ КЛИНИЧЕСКОГО ДИАГНОЗА В XXI ВЕКЕ

Резюме

Дрожательная форма болезни Вильсона-Коновалова требует обязательной дифференциальной диагностики с рассеянным склерозом. В статье приведен клинический случай ошибочной постановки диагноза «Болезнь Вильсона-Коновалова» вместо диагноза «Рассеянный склероз» у молодого мужчины.

Ключевые слова: псевдосклероз, болезнь Вильсона Коновалова, рассеянный склероз.

Abstract

Tremor disease Wilson's is demands obligatory differential diagnosis with multiple sclerosis. The article presents a clinical case of mistaken diagnosis, "Wilson's disease" rather than the diagnosis "multiple sclerosis" in young men.

Keywords: pseudo sklerose, Wilson's disease Konovalova, multiple sclerosis.

ГЦД — гепатоцеребральная дистрофия, ЛФК — лечебная физическая культура, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПИТРС — препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, РС — рассеянный склероз, ЦСЖ — цереброспинальная жидкость.

Актуальность

Псевдосклероз — так именуют болезнь Вильсона-Коновалова из-за того, что проявления ее на начальном этапе напоминают крупноразмашистый тремор, наблюдающийся при рассеянном склерозе (РС). Русский врач Н.В. Коновалов, по имени которого и названа болезнь, писал в шестидесятых годах XX века: «...в наше время дифференциальный диагноз между псевдосклерозом и РС представляет иногда значительные трудности». Прошло более полувека, появились новые методы диагностики, но «значительные трудности» сохранились. Постановка ошибочного диагноза «рассеянный склероз» вместо диагноза «болезнь Вильсона-Коновалова» — довольно типичный случай [14]. И это легко объяснимо. Врач-невролог, больше сталкивающийся с РС в клинической практике (частота встречаемости от 30 до 70 на 100 000 населения [Андреева Е.А., 2014]), при наблюдении клиники изолированного тремора скорее подумает об этой патологии, нежели о довольно редкой болезни Вильсона-Коновалова (частота встречаемости от 5 до 30 случаев на 1 000 000 населения [21]). Нетипична и менее объяснима обратная ситуация — ошибочная постановка диагноза «болезнь Вильсона-Коновалова» вместо РС. Но и она, как показала современная клиническая практика, имеет место. Несмотря на то, что эти два заболевания настолько различны, что даже

относятся к разным разделам неврологии, в процессе диагностического поиска их нередко принимают одно за другое. Важно своевременно поставить правильный диагноз, т.к. патогенез этих заболеваний, а, следовательно, и лечение, кардинально отличаются.

Историческая справка

«Портрет» болезни Вильсона-Коновалова — гепатоцеребральной дистрофии (ГЦД) — создавался на протяжении почти восьмидесяти лет, причем, не одним автором. К его созданию приложили руку больше десятка мастеров, среди них такие корифеи медицины, как Вестфаль, Штрюмпфель, Вильсон, Альгеймер, Коновалов и другие.

Термин «псевдосклероз» ввел в 1883 году немецкий врач К. Вестфаль, когда описал два случая, в которых заболевание по клинической картине было похоже на РС. В обоих случаях было проведено патологоанатомическое исследование, и так как в центральной нервной системе не были обнаружены очаговые изменения, характерные для РС, то Вестфаль отметил нозологическую самостоятельность обоих случаев. Через 15 лет немецкий врач Штрюмпфель, описывая псевдосклероз, не сомневался в его обособленном положении. Он основывался не только на отрица-

тельных данных патологоанатомического исследования, но и на клинических отличиях псевдосклероза от РС. Так, он указал на своеобразие дрожания при псевдосклерозе. В 1912 и 1914 годах один из основоположников немецкой неврологии Вильсон описал в своих работах клинику и патологическую анатомию прогрессивной лентиккулярной дегенерации и сделал попытку сблизить это заболевание с ранее описанным псевдосклерозом. В тот же период Вильсон связал заболевание с циррозом печени, Флейшер описал роговичное кольцо, а Альцгеймер — изменения глии. В 1921 году Галл предложил название «гепатолентиккулярная дегенерация». Его работы вышли в свет, когда уже сложилось учение о псевдосклерозе, а требование пересмотреть это учение и отказаться от устаревшего и бессодержательного названия «псевдосклероз» было воспринято некоторыми немецкими невропатологами как посягательство на приоритет Вестфала и Штрюмпеля. Любопытно, что сам Штрюмпель, создатель учения о псевдосклерозе, позже настаивал на полном слиянии обоих заболеваний [4].

В 1948 году Юзуама и Денни-Браун обнаружили аминокацидурию, Мандельборт — чрезмерное выделение меди, в 1952 году Шейнберг и Гиттлин — недостаток церулоплазмينا, а в 1960 году В.Н. Коновалов обобщил все данные о болезни [22].

Приоритет описания клинической картины принадлежит Ж. Шарко, который в 1868 году впервые охарактеризовал это заболевание [21]. Сохраняют актуальность и «классические» симптомокомплексы, описанные при РС старыми авторами. Триада Шарко — нистагм, интенционное дрожание и мозжечковая дизартрия. Триада Марбурга — центральные парезы и при этом отсутствие брюшных рефлексов и побледнение височных половин дисков зрительных нервов. Триада Нонне — расстройство координации движений, гиперметрия и мозжечковая дизартрия [17]. В конце XX века было предложено несколько диагностических шкал, в которых достоверный диагноз РС устанавливался только при выполнении требования «диссоциации в месте и времени». Наиболее распространенной шкалой явились критерии Позера. Позже, с развитием нейровизуализационных методик появились критерии Макдональда, в которых большое значение придавалось именно МРТ-диагностике. Ныне же, в 2015 году, мы считаем небезосновательным снова обратиться к проверенному годами клиническому методу, окунуться в атмосферу подробной дифференциальной диагностики отдельных проявлений такого многосимптомного заболевания, как РС.

Этиология, патогенез

Гепатолентиккулярная дегенерация имеет четкий механизм наследования — *аутосомно-рецессивный*.

Болезнь поражает 25% братьев и сестер в семье при клинически здоровых родителях, которые являются носителями аномального гена (аутосомно-рецессивный тип наследования). Заболевают только те индивидуумы, которые унаследовали два мутантных гена, то есть по одному от матери и от отца — гомозиготные носители мутации [13]. Выявлена полная конкордантность по болезни Вильсона-Коновалова у однояйцевых близнецов, что свидетельствует об очень высокой пенетрантности гена ГЦД [Скворцов В.В., Левшина]. Лица, которые от одного из родителей получили мутантный ген, а от другого — нормальный ген, являются гетерозиготными носителями мутации и остаются здоровыми. Открытый недавно ген болезни отвечает за синтез медь-транспортующего белка (АТР7В) [13]. В основе патогенеза лежит, прежде всего, уменьшение в тканях фермента церулоплазмина (медной оксидазы), связывающего медь, что ведет к повышению ее концентрации в сыворотке крови, увеличению экскреции меди с мочой (гиперкупрурия), повышенному отложению ее в органах и тканях, особенно в роговице, в головном мозге, в печени. В результате возникают и прогрессируют дистрофические процессы в печени и головном мозге. Особенно страдают базальные ядра и кора большого мозга, несколько позже поражаются пирамидные пути и мозжечок.

Рассеянный склероз относится к мультифакториальным заболеваниям с *полигенным* механизмом наследования, при котором ближайшие родственники больных занимают промежуточное биомедицинское положение между больными и здоровыми (модель Эдвардса-Фальковера). [4]

Более высокий риск развития РС ассоциируется со следующими факторами: пневмония, перенесенная в возрасте до 7 лет; хронический тонзиллит, перенесенный до начала заболевания РС; аллергические реакции в возрасте от 7 до 15 лет; проживание в возрасте старше 15 лет (до заболевания) в районе 5 км с промышленными предприятиями; контакт с химическими реагентами и металлами в возрасте старше 15 лет (до заболевания); РС у матери; травма головы и позвоночника в возрасте старше 15 лет; преобладание в диете животного жира [12].

Выявлена положительная связь распространенности заболевания с наличием на территории проживания залежей руд, богатых молибденом и свинцом, а также тенденция положительной связи с залежами руд, содержащих цинк [8].

В патогенезе заболевания велико значение состояния иммунной системы. Об этом свидетельствуют, в частности, изменения показателей иммунных реакций в крови и ЦСЖ, наличие в них антител, специфичных к мозговым антигенам, в частности к основному белку миелина, и, наконец, способность

иммуносупрессоров подавлять обострения заболевания [17].

Роль иммунной системы в патогенезе РС подтверждается наличием хронических воспалительных клеток в активных бляшках и существованием связи заболевания со специфическим набором генов основного комплекса гистосовместимости [18].

Особенности клиники

ГЦД начинается с интенционного дрожания конечностей, позднее становящегося значительно выраженным. Далее выявляется скандированная речь, маскообразное лицо, амимия. Согнутое положение и ригор конечностей, контрактуры кистей и стоп. Иногда легкий хорейатический гиперкинез, а также торсионная дистония. Снижение психики, часто с аффективными расстройствами [5]. Весьма характерной особенностью заболевания является «сардоническая» улыбка с втянутыми губами и открытым ртом, которая упоминается еще в описаниях Вильсона. [17] Патогномоничным является наличие кольца Кайзера-Флейшера (аккумуляция желтого, зеленоватого или темно-коричневого пигмента в лимбе роговой оболочки глаза) [5]. Оно выявляется у 95% больных с неврологическими проявлениями [14]. Цирроз печени (вначале бессимптомный), умеренная спленомегалия.

К наиболее типичным симптомам РС относятся: *ретробульбарный неврит*, спастичность и другие симптомы поражения *пирамидного тракта*, *чувствительные* нарушения, нистагм, диплопия, нарушение *мочепускания* и сексуальная дисфункция [19]. Для демиелинизирующего поражения вестибулярного анализатора характерны двусторонний спонтанный нистагм, системное головокружение, нарушение равновесия и другие мозжечковые симптомы, в том числе тремор [6]. За последние годы выполнены работы, в которых показано, что центральный болевой синдром отмечается примерно у трети больных РС [9].

Таким образом, ошибиться при постановке диагноза позволяют схожие проявления: прежде всего — тремор конечностей. Это именно тот высокоамплитудный ритмичный тремор, который трудно классифицировать. Он возникает при движении. Амплитуда колебаний может достигать нескольких сантиметров. Тремор верхних конечностей и туловища появляется в начале произвольного движения и исчезает только при полном расслаблении. При этом активные движения невозможны, иногда пациент вынужден сесть или лечь на руку, чтобы прекратить тремор. Тремор может сочетаться с атаксией, однако ее трудно выявить, т.к. активные движения затруднены из-за дрожания. Такой крупноразмашистый тре-

мор действия, или кинетический тремор, возникает при болезни Вильсона-Коновалова, РС, сосудистых и других заболеваниях, вызывающих поражение зубчато-красноядерно-таламического пути, как правило, на уровне среднего мозга. Этот вид тремора не совсем точно назван «рубральным тремором» [23].

Важно обратить внимание на динамику клинических симптомов. Течение РС в подавляющем большинстве случаев (75–85%) ремиттирующее, при болезни Вильсона-Коновалова течение болезни, как правило, прогрессирующее, но на начальных этапах проявления могут быть непостоянны, что создает ложное впечатление ремиссий. Это еще один подводный камень.

Возможности диагностики

КЛИНИЧЕСКИЙ МЕТОД.

При ГЦД важное место занимает сбор родословной, консультация генетика. Чувствительность генетического теста (U.Merle с соавт, 2007) не стопроцентна. В 15% тест не выявляет мутаций, в 29% — выявляет мутацию в одной хромосоме, в 57% — в двух хромосомах. Для РС особое значение имеет сбор анамнеза заболевания, распознавание первых, мало беспокоящих симптомов.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА.

Лабораторная диагностика ГЦД в обязательном порядке включает определение концентрации церулоплазмينا сыворотки. Достоверное снижение этого показателя (менее 20 мг/дл) при наличии кольца Кайзера-Флейшера позволяет без дополнительных данных установить окончательный диагноз ГЦД (Алгоритм ведения больных с подозрение на болезнь Вильсона-Коновалова по В.Т.Ивашкину с соавт., 2002). Однако причинами транзиторной гиперурикурии могут быть патология печени (цирроз, гепатит), а также употребление пищи, богатой медью.

Наиболее доказательным подтверждением наличия РС является наличие олигоклональных антител к белкам миелина в ликворе. Данное исследование проводится в сложных случаях, когда диагноз РС стоит под сомнением.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА.

При ГЦД на МРТ головного мозга видны очаги пониженной плотности в области базальных ганглиев (хвостатое ядро, скорлупа и бледный шар), в таламусе, в области зубчатых ядер и коры мозжечка. ПЭТ головного мозга показывает снижение метаболизма глюкозы в области мозжечка, полосатого тела, коры и таламуса [2].

МРТ очень информативна при РС. При данном заболевании выявляют очаги повышенной плотности,

которые при поражении головного мозга являются множественными, расположены асимметрично, обычно перивентрикулярно в глубинном белом веществе, в мозолистом теле, стволе (чаще мост и ножки мозга), мозжечке [20].

Дифференциальная диагностика

При дрожательной форме ГЦД важнейшее значение имеет дифференциальная диагностика болезни с РС [16].

К вопросу дифференциальной диагностики ГЦД и РС обращался еще Штрюмпель. Так он указал на своеобразии дрожания при псевдосклерозе. Он назвал его осцилляторным, ритмическим, в отличие от неритмического, интенционного дрожания, характерного для РС. Он установил, что псевдосклеротическое дрожание тесно связано с сохранением определенного положения части тела, т.е. появляется и усиливается при статических условиях, тогда как интенционное дрожание в случаях РС возникает в связи с движением конечности и поэтому может быть названо локомоторным. Наконец, Штрюмпель обратил внимание на большую амплитуду псевдосклеротического дрожания, его распространенность, и преимущественное участие в нем ближайших к туловищу суставов конечностей [4].

В современной медицинской литературе можно встретить описание одного и того же вида тремора действия, который якобы наблюдается при ГЦД, РС и других неврологических заболеваниях (Виктор М., Ропшер А.Х.). Но некоторые авторы дифференцируют эти виды тремора. В частности М.М. Одинак и Д.Е. Дыскин в своем учебнике «Клиническая диагностика в неврологии» относят их к разным группам. Они указывают, что для РС характерен *кинети́ческий* тремор. «Данный вид дрожания возникает при любом движении конечности. Если дрожание возникает и усиливается в конце целенаправленного движения (при приближении к цели), это интенционный кинетический тремор. Интенционный тремор характеризуется различной амплитудой, выявляется при выполнении пальце-носовой, пяточно-коленной, других координаторных проб и особенно демонстративен в конце двигательного акта, в момент достижения цели движения» [26].

При ГЦД наблюдается либо осцилляторный, либо постуральный тремор (частный его вариант).

Осцилляторный тремор. Амплитуда тремора весьма значительна, гиперкинез имеет характер «порхающих крыльев птицы», частота 3–4 в секунду. Сначала осцилляторное движение появляется в руках, затем распространяется на туловище, диафрагму, речевую мускулатуру. Тремору сопутствуют повышение

мышечного тонуса, а также другие признаки, свойственные болезни Вестфал-Вильсона-Коновалова. *Постуральный тремор.* Появляется при удержании конечности в определенной позе. При этом он часто сохраняется и даже усиливается при движении и, таким образом, имеет смешанный постурально-кинети́ческий характер. Частным вариантом постурального тремора является крупноразмашистый тремор «порхающих крыльев птицы», возникающий при удержании разведенных рук в горизонтальном положении. Такой вид дрожания характерен для ГЦД [25].

Тремор «порхающий» (астериксис, флеллинг-тремор) трудно спутать с другими видами тремора. Он проявляется, прежде всего, внезапными неритмичными «порхающими» движениями в лучезапястных и реже голеностопных суставах. Обычно сначала возникает нерегулярное дрожание пальцев, возможны и вращательные движения кистей, стоп. Через некоторое время появляются быстрые по темпу сгибательно-разгибательные движения в лучезапястных и голеностопных суставах в связи с изменчивостью постурального тонуса (вслед за сгибанием кистей и стоп следует толчкообразный переход их в положение разгибания). Гиперкинез наблюдается несинхронно с обеих сторон.

Современная медицина при широких возможностях лабораторного и инструментального методов исследования не должна умалять значения клинического метода. Так, практика показала, что данные лабораторного анализа могут ввести в заблуждение. Если врач наблюдает повышение меди в моче у пациента с крупноразмашистым тремором — это еще не достаточное условие для постановки диагноза «болезнь Вильсона-Коновалова». Повышение меди в моче может быть однократным.

Необходимо обратить внимание на характер дрожания, наличие кольца Кайзера-Флейшера, определить концентрацию церулоплазмينا в крови, сделать МРТ головного мозга.

Современное лечение

Основой лечения болезни Вильсона-Коновалова является молочно-растительная диета с исключением продуктов, богатых медью, а также проведение медь-элиминирующей терапии [21]. Актуально проведение гепатопротективной, антиоксидантной, витаминотерапии.

Лечение в период обострения РС заключается в проведении пульс-терапии глюкокортикостероидами, проведении плазмафереза. Базисная терапия включает в себя антиоксидантные, ноотропные, нейрометаболические препараты, витамины. В случаях неэф-

фективности вышеизложенного показано введение цитостатиков.

В последние десятилетия во всем мире внедряется и уже накоплен опыт лечения РС иммуномодулирующими препаратами, воздействующими на его патогенез, предупреждающими обострения и прогрессирование болезни и изменяющими его течение. Во всех исследованиях отмечается положительный эффект в отношении уменьшения частоты обострений в среднем на 30 %, замедления прогрессирования, а также снижение степени инвалидизации уже в первые года терапии [7].

Важной составляющей является симптоматическое лечение. Основой лечения спастичности должно являться проведение ЛФК, массажа и физиотерапии. Лечение тремора при РС малоэффективно. Способы устранения боли зависят от характера болевого синдрома. При лечении депрессии наиболее предпочтительно сочетание лекарственной и психотерапии [19]. Необходимо назначать препараты, улучшающие качество мочеиспускания, устраняя дизурические расстройства [3].

Прогноз

Без лечения ПЦД имеет неуклонно прогрессирующее течение с неизбежным фатальным исходом через 2–15 лет от дебюта симптомов. На фоне современных возможностей терапии наблюдается значительный патоморфоз болезни, вплоть до полного исчезновения симптоматики при раннем назначении медьэлиминирующих препаратов. [16] Чем быстрее начато лечение (особенно до появления симптомов поражения нервной системы), тем вероятнее развитие полной ремиссии болезни [25].

Относительно благоприятный прогноз характерен для классических случаев РС с ремиттирующим течением, проявившихся в возрасте у людей старше 40 лет, при дебюте с чувствительных нарушений. Неблагоприятным для прогноза считаются молодой возраст, мужской пол, начало заболевания с двигательных нарушений, полисистемное начало, первично-прогрессирующее течение [17]. Улучшается прогноз при использовании современных методов терапии (ПИТРС).

Клинический случай

Пациент Б. с 2010 г. отмечал дрожь в правой руке, но сначала не обращал на нее внимания. В течение года дрожь усилилась, присоединился тремор туловища и головы. За медицинской помощью не обращался, не обследовался, не лечился. В течение 2012 года тремор приобрел крупноразмашистый характер,

появилось затруднение при самообслуживании, снижение памяти и внимания, агрессия и раздражительность. В 2013 году (со слов) получил черепно-мозговую травму. Обратился в центральную районную больницу по месту жительства, где объективно было отмечено следующее: подкорковый синдром, хореоформный синдром, астеноневротический синдром, нарушение высших корковых функций. На основании вышеизложенного был поставлен диагноз «посттравматическая энцефалопатия II стадии». Пациент Б. прошел двухнедельный курс стационарного лечения (антиоксидантная, ноотропная, сосудистая терапия) без значимого эффекта. В общих анализах мочи и крови отклонений выявлено не было, однако в биохимическом анализе настораживал показатель прямого билирубина. Он составлял 33 ммоль/л при норме до 15,4 ммоль/л. Непрямой билирубин оставался в пределах возрастной нормы — 4 ммоль/л (N=5,1 ммоль/л). Рентгенограмма позволила выявить остеохондроз шейного отдела позвоночника. Выполнена МРТ головного мозга, заключение следующее: «МР-признаки рассеянного склероза. Образование гипофиза. Увеличение в размерах хиазмы. Возможно поражение демиелинизирующего характера». Однако, прогрессивное течение, локализация очагов в подкорковых ганглиях, повышенная концентрация билирубина в крови, дебют и длительное сохранение изолированного тремора, имевшие место в данном клиническом случае, не являются характерными для рассеянного склероза. Поэтому пациенту поставили предварительный диагноз «Дегенеративное заболевание ЦНС». Для уточнения диагноза была определена концентрации меди в моче (6,3 мкмоль/л при норме <0,9). После этого диагноз стал звучать так: «Гепатолентикулярная дегенерация, дрожатель-но-ригидная форма. Сопутствующий: Демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (радиологически изолированный синдром)». Необходимо отметить, что однократное повышение концентрации меди в моче не является патогномичным признаком болезни Вильсона-Коновалова. Причиной транзиторной гиперурикурии могут быть употребление пищи, богатой медью, вирусный и билиарный цирроз, алкогольный гепатит. На фоне приема купренила (патогенетическая терапия гепатоцеребральной дистрофии) в течение 8 месяцев динамика отрицательна: резкое ухудшение состояния в виде нарастания дрожания, снижения зрения и слуха на правое ухо. Кроме того был отмечен эпизод потери сознания. При повторном исследовании мочи уровень меди в пределах нормы. МРТ вновь говорит о демиелинизирующем процессе. В мае 2014 года пациент обращается в клинику РостГМУ. К этому моменту у него наблюдается выраженный атактический синдром, умеренный нижний парапарез, ретробульбарный неврит, нарушение тазовых функций по центральному типу (императивные позывы). Снова проведено полное обследование пациента. Уровень церулоплазмينا составил 0,225 ммоль/л (при нор-

ме от 0,2 до 0,6 ммоль/л), отсутствовали структурные изменения печени по данным ультразвукового исследования, был нормальный уровень печеночных ферментов (АЛТ=46 Ед/л, АСТ=32 Ед/л). Генетическое исследование не выявило мутаций гена АТР7В, ответственных за болезнь Вильсона-Коновалова. Повышение уровня меди в моче было однократным. Кольца Кайзера-Флейшера при офтальмологическом исследовании не были обнаружены. Известно, что частота встречаемости данного симптома достигает 90% при наличии неврологических нарушений у больных гепатоцеребральной дистрофией. Отмечено отсутствие эффекта от приема купренила, положительный эффект пульс-терапии. Вышеприведенные данные позволили исключить болезнь Вильсона-Коновалова. Проанализировав историю болезни пациента Б., можно предположить, что именно явилось причиной несвоевременной постановки правильного диагноза. К объективным причинам, несомненно, можно отнести нетипичный дебют (нарушение координации в руке наблюдается в 4% случаев по данным S.Beet J.Kesselring), нетипичный ведущий синдром (подкорковый), тип течения (прогрессирующий тип с обострениями — 6%), позднее обращение к врачу (через 2 года после начала заболевания). Субъективным причиной можно назвать несоблюдение стандарта исследования при подзрении на ГЦД (он включает в себя обязательное офтальмологическое исследование для выявления колец Кайзера-Флейшера).

В течение полугода после постановки правильного диагноза обострений рассеянного склероза не отмечалось, в октябре 2014 года, затем в апреле 2015 года пациент прошел курс стационарного лечения в клинике РостГМУ.

Вывод

На современном этапе, несмотря на развитие новейших методов диагностики, нередко диагностические ошибки.

Приоритетным в постановке диагноза является клинический метод.

При течении заболевания, отличающемся от типичного, отсутствии эффекта от патогенетической терапии необходимо повторное обследование, пересмотр диагноза.



Список литературы

1. Лобзин С.В., Головкин В.И. с соавт. Ассоциированный рассеянный склероз. // Клинический случай. 2014. Том 6. № 3. С.99–101.
2. Черникова В.В., Круглова О.В., с соавт. Клинический полиморфизм болезни Вильсона-Коновалова. // Управление качеством медицинской помощи. 2012. № 1. С.20–23.
3. Гайтукаева Х.М., Шевченко П.П., Пажигова З.Б. Расстройства функций тазовых органов при рассеянном склерозе. // Материалы конференции «Успехи современного естествознания». 2014. № 6.
4. Коновалов Н.В. Гепатоцеребральная дистрофия. Москва. Мед-ГИЗ. 1960.
5. Самойлов В.И. Синдромологическая диагностика заболеваний нервной системы. Санкт-Петербург. «СпецЛит». 1998.
6. Кириченко И.М., Дайхес Н.А. с соавт. Нарушение вестибулярной функции у больных рассеянным склерозом. // Российская оториноларингология. Медицинский научно-практический журнал. 2011. № 6 (55). С.63–69.
7. Карнаух В.Н., Луговцова Ю.А., Барабаш И.А. Опыт лечения рассеянного склероза иммуномодулирующими препаратами. // Неврология и психиатрия. 2011. № 2. С.53–55.
8. Ельчанинова С.А., Смагина И.В. с соавт. Связь распространенности рассеянного склероза с экологическими особенностями территорий Алтайского края. // Известия. Журнал теоретических и прикладных исследований Алтайского государственного университета. 2011. № 3–2. С.15–18.
9. Чурюканов М.В., Алексеев В.В. с соавт. Психологические особенности пациентов с центральным болевым синдромом при рассеянном склерозе. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011. № 2. С.42–45.
10. Крупин В.Н., Белова А.Н. Нейрогенный мочевого пузыря и рассеянный склероз. // СМТ. 2011. № 4. С.126–134.
11. Штульман Д.Р., Левин О.С. Нервные болезни. Москва. «Медицина». 2000.
12. Гончарова З.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика рассеянного склероза (проспективное 20-летнее исследование). Автореферат диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Иваново. 2013. С30–31.
13. Иванова- Смоленская И.А. Болезнь Вильсона- Коновалова // Нервы 2006. № 4. С.13–14.
14. Сенин С.И., Лунева С.С. «Псевдовильсон-Коновалов (К вопросу о сложностях диагностики рассеянного склероза)». 2014.
15. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы. Руководство для врачей. Москва. «Атмосфера». 2011.
16. Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология. Том II. М. Медицина 2002. С.252.
17. Гинсберг Л. Неврология для врачей общей практики. Москва. БИНОМ. Лаборатория знаний. 2013. С.235
18. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. Москва. «МЕДпресс информ». 2010.
19. Гимранов Р.Ф. с соавт. Диагностика заболеваний нервной системы. Москва. Изд-во РУДН. 2003.
20. Болезни нервной системы. Том II. Под ред. Яхно Н.Н. Москва. «Медицина». 2007.
21. Горбач И.Н. Энциклопедический справочник невролога. Минск. Издательский центр «ЭкономПРЕСС». 2005.
22. Виктор М., Роппер А.Х. Руководство по неврологии по Адамсу и Виктору. «МИА» 2006.
23. Маркус Э.М., Джекобсон С. Интегративная неврология. «Научный мир». 2008.
24. Чухловина М.Л., Улицкий Л.А. Неврология. «Питер». 2008.
25. Одинак М.М., Дыскин Д.Е. Клиническая диагностика в неврологии. Санкт-Петербург. СпецЛит. 2007.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Н.А. Былова*

Кафедра внутренних болезней и общей физиотерапии педиатрического факультета
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ

КОНТРОЛЬНАЯ РАБОТА ПО ТЕРАПИИ**Задача 7**

Пациентка 63 лет обратилась за консультацией к врачу с целью решения вопроса о назначении антикоагулянтной терапии.

В течение 15 лет — артериальная гипертензия с максимальными цифрами артериального давления до 200/100 мм рт.ст., постоянно получает и-АПФ, диуретики, бета-адреноблокаторы, на фоне чего артериальное давление стабилизировано на цифрах 120–130/70–80 мм рт.ст. В течение 7 лет постоянная форма фибрилляции предсердий. 2 года назад перенесла ОНМК. Со слов пациентки ей назначался варфарин, но в дальнейшем он был отменен и не рекомендован к дальнейшему применению.

В анамнезе у пациентки пищевод Барретта, по поводу чего она постоянно получает ИППП в высокой дозе.

Пациентка не курит, алкоголь не употребляет.

В анамнезе нет указания на кровотечения.

Объективно: состояние удовлетворительное. Вес 70 кг, рост 170 см. Кожные покровы обычной окраски и влажности, отеков, цианоза нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 16 в минуту. Границы сердца расширены влево на 1,5 см. Тоны сердца аритмичные: ослабление I тона на верхушке, шумы не выслушиваются. АД 126/78 мм рт.ст., ЧСС=PS=76 в минуту. Размеры печени и селезенки не увеличе-

ны. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Физиологические отправления в норме.

В предоставленных пациенткой анализах:

- Общий анализ крови: гемоглобин 130 г/л, эритроциты $4,0 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $5,0 \times 10^9$ /л, тромбоциты 250×10^9 /л.
- Биохимический анализ крови: мочевины 9,6 ммоль/л, креатинин 79 мкмоль/л, общий белок 70 г/л, глюкоза 4,6 ммоль/л, АСТ 12 ед/л, АЛТ 15 ед/л, билирубин 10 мкмоль/л.
- ЭХОКГ: гипертрофия ЛЖ (МЖП 1,2 см, ЗСЛЖ 1,2 см), ФВ клапанной патологии не выявлено.
- Генетический анализ: VCOR C/C

Врач назначил пациентке ривароксабан в дозе 20 мг в день.

Вопросы:

1. Рассчитайте риск развития инсульта и системных эмболий по шкале CHA₂DS₂-VASc.
2. Есть ли необходимость назначения антикоагулянтной терапии?
3. Рассчитайте риск кровотечения по шкале HAS-BLED.
4. Интерпретируйте генетический анализ
5. Укажите, как получаемые пациенткой препараты повлияют на дозу ривароксабана. Как препараты повлияли бы в случае назначения дабигатрана?
6. Какие показатели коагулограммы обязательны к оценке на фоне применения ривароксабана?

* Контакты. E-mail: n_bylova@mail.ru. Телефон: (903) 763-13-97

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) в общей популяции составляет 1–2% и этот показатель, вероятно, увеличится в ближайшие 50 лет. Систематическое мониторирование ЭКГ позволяет выявить ФП у каждого двадцатого пациента с острым инсультом, т. е. значительно чаще, чем стандартная ЭКГ в 12 отведениях. ФП может долго оставаться не диагностированной (бессимптомная ФП), а многие больные с ФП никогда не госпитализируются в стационар. Соответственно, истинная распространенность ФП в общей популяции, скорее всего, приближается к 2%.

Распространенность ФП увеличивается с возрастом — от <0,5% в возрасте 40–50 лет до 5–15% в возрасте 80 лет. У мужчин ФП развивается чаще, чем у женщин. Риск развития ФП на протяжении жизни составляет около 25% в возрасте после 40 лет. Распространенность и заболеваемость ФП у представителей неевропеоидной расы изучены хуже. Как оказалось, заболеваемость ФП увеличивается (13% за последние 20 лет).

«Диагностика и лечение фибрилляции предсердий»

Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ

Москва 2012

ОБЪЯВЛЯЕМ КОНКУРС

Уважаемые коллеги!

Редакция журнала «Архивъ внутренней медицины» и компания ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг» поздравляют вас с наступающим 2015 годом! Желаем вам, чтобы новый год принёс удачу, благополучие, много радости и интересных открытий!

В 2015 году журнал «Архивъ внутренней медицины» совместно с компанией ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг» будет проводить конкурс написание лучшего клинического разбора пациента с заболеваниями верхних, нижних дыхательных путей и острыми респираторными вирусными заболеваниями.

Требования к статьям

Разбор обязательно должен содержать следующие разделы:

1. проведение обследования больного;
2. постановка предварительного диагноза;
3. формирование обоснованного плана обследования и интерпретация его данных;
4. обоснование и формулировка окончательного диагноза;
5. назначение адекватной терапии.

Победителя будет определять редколлегия журнала при участии ведущих специалистов в области пульмонологии и инфекционных заболеваний совместно с представителями компании:

- Дворецкий Леонид Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (г. Москва);
- Плоскирева Антонина Александровна, к.м.н., ассистент кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (г. Москва);
- Распопина Наталья Автандиловна, д.м.н., профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии ФПП ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (г. Москва);
- Зак Марк Самуилович, к.м.н., медицинский советник компании ООО «НПФ» Материа Медика Холдинг».

**Работы вы можете присылать по адресу:
115088, г. Москва, ул. Угрешская, д. 2, стр. 145,
ООО «Синапс», редакция журнала «Архивъ внутренней медицины».**

Сроки проведения конкурса: с 01.01.2015 года по 31.12.2015 года.

ПОБЕДИТЕЛЕЙ ЖДУТ ПРИЗЫ! *

- 1 место – многофункциональное устройство (принтер, копир, сканер);
- 2 место – принтер;
- 3 место – внешний жесткий диск.

**Всем номинантам конкурса будут вручены дипломы.
Вручение состоится 13 февраля 2016 года в Москве. ***

ЖЕЛАЕМ ВСЕМ УДАЧИ!

С уважением,

Компания ООО «НПФ» Материа Медика Холдинг»,
редакция журнала «Архивъ внутренней медицины»

А.Е. Шуганов*, Ф.Н. Палеев, Н.А. Распопина, Ж.М. Салмаси, Е.Г. Шуганов

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова.
ГБУЗ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова».

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ.

Резюме

Проводилось сравнительное исследование поверхностных маркеров лимфоцитов периферической крови в периферической крови лимфоцитов, экспрессирующие антигены CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD23, CD25, CD54, CD71, CD72, HLA-DR, CD95 и мембранные иммуноглобулины mIgM и mIgG у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и атопической бронхиальной астмой в стадии обострения. Показаны, существенные различия в изменениях поверхностного фенотипа лимфоцитов при изученных заболеваниях. Кроме этого при ХОБЛ, выявлено существенное повышение содержания цитотоксических лимфоцитов (CD 4+, CD8+ до 34 %, CD16 + NK- клетки более чем на 33 % от нормы) в крови независимо от стадии заболевания. Высказано предположение, что высокий цитотоксический потенциал иммунной системы является причиной развития большего повреждения легочной ткани, вызывая развитие пневмосклероза, эмфиземы легких и системных повреждений при ХОБЛ. У больных с БА в период ремиссии активность цитотоксических клеток снижается, и наблюдалось преобладание процессов активационного апоптоза лимфоцитов (CD95) над их готовностью к дифференцировке и приобретению позднего дифференцировочного антигена (HLA-DR). Полученные разнонаправленные изменения в иммунном ответе у пациентов с БА и ХОБЛ позволяют лучше понять особенности хронического воспаления при этих нозологических формах.

Ключевые слова: Хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, иммунное воспаление легочной ткани и бронхов, цитотоксические лимфоциты.

Abstract

Background: To improve differential diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and bronchial asthma (BA), identification of new biological markers is needed.

Aim: To differentiate between COPD and BA using modern immunological methods.

Results: Conducted a comparative study of surface markers of peripheral blood lymphocytes in peripheral blood lymphocytes, expresarse antigens CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD23, CD25, CD54, CD71, CD72, HLA-DR, CD95 and membrane immunoglobulins mIgM and mIgG in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and atopic asthma in the acute stage. Shows significant differences in the changes of surface phenotype of lymphocytes in the studied diseases. In addition, in COPD, there is a considerable increase in the content of cytotoxic lymphocytes (CD 4+, CD8+ and 34 %, CD16 + NK cells by more than 33 % of normal) in the blood is not dependent on stage of the disease. It is suggested that the high cytotoxic potential of the immune system is the cause of more damage to the lung tissue, causing the development of pulmonary fibrosis, emphysema and systemic damage in COPD. In patients with ABA during remission of the activity of cytotoxic cells is reduced, and observed the predominance of the processes of activation of apoptosis of lymphocytes (CD95) on their willingness to differentiation and acquisition of late differentiation antigen (HLA-DR). Received various changes in the immune response in patients with ABA and COPD allow a better understanding of the features of chronic inflammation in these diseases.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, immune inflammation of lung tissue and bronchi, cytotoxic lymphocytes

БА — атопическая бронхиальная астма, БА — бронхиальная астма, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких,

Актуальность проблемы

Обструктивные заболевания органов дыхания, такие как бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) развиваются в результате хронического воспаления дыхательных путей с участием различных клеточных элементов, включа-

ющие тучные клетки, эозинофилы, Т-лимфоциты, а также многочисленных медиаторов воспаления [4]. Тип воспаления и вырабатываемые медиаторы воспаления при этих заболеваниях различны, что определяет паттерн структурных изменений в бронхах и легочной ткани, исход и эффективность медикаментозной терапии. Однако, особенно в период обо-

* Контакты. E-mail: raspopina_nataly@mail.ru. Телефон: +7 (909) 988 34 55

стрения, клиническая картина и данные инструментального обследования при бронхиальной астме и ХОБЛ имеют схожие черты, что создает существенные трудности в дифференциальной диагностике. В настоящее время идет интенсивный поиск новых более информативных и специфических биологических маркеров в том числе и иммунологических показателей, так как, это может дать мощный стимул для развития новых лекарственных препаратов, диагностических, лечебных мероприятий по улучшению здоровья пациентов [2,3,4].

Цель исследования

С помощью современных иммунологических методов обследования выявить особенности иммунного воспаления у больных с атопической бронхиальной астмой (АБА) и ХОБЛ, позволяющих проведение дифференциальной диагностики между этими заболеваниями.

Материалы и методы исследования

Обследовано 110 пациентов, из них 1-ая группа представлена 37 больными ХОБЛ (средний возраст $56,4 \pm 2,8$ лет), 2-ая группа — 49 пациентами с АБА (средний возраст $38 \pm 2,0$ лет), 3-ю контрольную группу составили 24 практически здоровых людей (средний возраст $50 \pm 2,5$ лет).

Методы исследования

Функциональные параметры легких измерялись методом компьютерной спирометрии путем анализа кривой «поток-объем», на спироанализаторе «Custo Vit» (Австрия) у всех обследуемых больных. Для изучения иммунологического статуса, использовался

метод непрямой иммунофлюоресценции для определения содержания в периферической крови лимфоцитов, экспрессирующих антигенов CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD23, CD25, CD54, CD71, CD72, HLA-DR, CD95 и мембранных иммуноглобулинов mIgM и mIgG (5,6,8).

Статистическую обработку полученных результатов для оценки достоверности регистрируемых изменений проводили при большой выборке с помощью критериев Стьюдента, при малой выборке с ненормальным распределением, а также при сравнении попарно связанных вариантов — с применением непараметрического критерия Уилкоксона — Манна — Уитни. Расчеты проводились на персональном компьютере с применением пакета прикладных программ Statistica.

Результаты

В соответствии с целью настоящего исследования у больных оценивали представительство в периферической крови трех основных популяций лимфоцитов: Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и НК-клеток.

Так в результате исследований оказалось, что обострение АБА характеризуется достоверным снижением общего числа Т-лимфоцитов (CD3⁺) в периферической крови. Это снижение происходит как за счет уменьшения хелперно-индукторных лимфоцитов (CD4⁺), так и в результате снижения количества цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺). Отражением этих изменений является достоверное повышение соотношения CD4/CD8 (иммунорегуляторный индекс) с $1,42 \pm 0,04$ у доноров до $1,65 \pm 0,005$ у больных БА ($p < 0,001$). У больных ХОБЛ, напротив, наблюдалось существенное увеличение содержания в крови всех групп лимфоцитов и особенно цитотоксических, независимо от стадии заболевания ($p < 0,001$).

Таблица 1. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови больных атопической бронхиальной астмой в зависимости от стадии заболевания (в %)

Популяции лимфоцитов	Маркеры лимфоцитов	Здоровые Доноры n=24	Больные АБА n=49	
			в стадии обострения n=27	в стадии ремиссии n=22
Т-лимфоциты	CD3	$65,20 \pm 0,66$	$56,64 \pm 1,72^{***}$	$50,52 \pm 1,02^{***}$
	CD4	$36,48 \pm 0,95$	$33,42 \pm 0,73^{**}$	$32,96 \pm 0,53^*$
	CD8	$25,90 \pm 0,50$	$20,69 \pm 0,73^{***}$	$18,81 \pm 0,27^{***}$
НК-клетки	CD16	$13,22 \pm 0,43$	$9,73 \pm 0,33^{***}$	$12,41 \pm 0,74$
	CD56	$4,47 \pm 0,09$	$15,58 \pm 1,14^{***}$	$9,57 \pm 0,55^{***}$
В-лимфоциты	CD20	$10,15 \pm 0,16$	$17,44 \pm 0,64^{***}$	$12,40 \pm 0,52$
	CD72	$10,10 \pm 0,39$	$15,67 \pm 0,56^{***}$	$10,18 \pm 0,35$
	mIgM	$5,13 \pm 0,18$	$14,22 \pm 0,32^{***}$	$8,89 \pm 0,26^{**}$
	mIgG	$6,54 \pm 0,48$	$14,17 \pm 0,31^{***}$	$8,94 \pm 0,22^*$

Примечание: *- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$ (по сравнению с донорами)

Таблица 2. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от стадии заболевания (в %)

Популяции лимфоцитов	Маркеры лимфоцитов	Здоровые доноры n=24	Больные ХОБЛ n=37	
			в стадии обострения n=22	в стадии ремиссии n=15
Т-лимфоциты	CD3	65,20±0,66	61,65±2,95	52,28±2,26**
	CD4	36,48±0,95	32,60±0,71*	37,86±2,61
	CD8	25,90±0,50	36,23±2,54***	32,92±1,96**
НК-клетки	CD16	13,22±0,43	25,24±3,16***	22,41±1,07***
	CD56	4,47±0,09	22,18±2,13***	17,94±1,99***
В-лимфоциты	CD20	10,15±0,16	26,35±1,92***	11,56±0,61
	CD72	10,10±0,39	18,56±2,34**	10,34±1,40
	mIgM	5,13±0,18	29,14±2,18***	13,13±0,99**
	mIgG	6,54±0,48	21,65±1,15***	12,88±1,60**

Примечание: *-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001 (по сравнению с донорами)

При изучении содержания естественных натуральных киллеров в крови больных АБА было выявлено увеличение количества активированных НК-клеток (CD56⁺-лимфоциты). У больных ХОБЛ наблюдалось выраженное повышение содержания в крови обеих субпопуляций лимфоцитов (p<0,0001).

Исследование содержания В-лимфоцитов в периферической крови больных в стадии обострения, как при АБА, так и при ХОБЛ демонстрирует увеличение всех дифференцированных форм В-лимфоцитов (табл. 1, 2).

Общее содержание В-лимфоцитов (CD20⁺) увеличивается у больных АБА в стадии обострения более чем в 1,5 раза. Количество премированных антигеном В-лимфоцитов (CD72⁺) также повышено и превышает уровень здоровых доноров в 1,5 раза. У больных ХОБЛ повышение содержания этих форм лимфоцитов было еще выше (табл. 1, 2).

В то же время содержание маркеров CD20⁺ и CD72⁺ В-лимфоцитов в крови больных АБА и ХОБЛ в стадии ремиссии практически не отличалось от показателей здоровых людей.

Анализ содержания в периферической крови зрелых В-клеток, несущих поверхностные иммуноглобулины М и G, показал их существенное увеличение, независимо от стадии заболевания в обеих группах больных.

Из представленных результатов следует, что у обследованных больных в стадии обострения имеет место существенное повышение количества В-лимфоцитов всех стадий дифференцировки, что позволяет говорить об активации В-клеточного звена иммунной системы в целом.

При анализе содержания в крови больных лимфоцитов, экспрессирующих активационные антигены, было показано, что и у больных ХОБЛ, и у больных

АБА наблюдается достоверное повышение содержания в крови CD25⁺ и CD71⁺-лимфоцитов независимо от стадии заболевания. В то же время содержание HLA-DR⁺-лимфоцитов в крови существенно увеличивалось только в стадии обострения. Характерно, что у пациентов ХОБЛ в стадии обострения содержание активированных форм лимфоцитов было существенно выше, чем с АБА.

При АБА независимо от стадии заболевания наблюдается достоверный прирост количества активированных В-лимфоцитов (CD23⁺) по сравнению со здоровыми донорами. При ХОБЛ существенное повышение содержания в крови CD23⁺-лимфоцитов наблюдалось только в стадии обострения заболевания.

У пациентов 1-й и 2-ой групп наблюдалось значимое увеличение в крови содержания лимфоцитов, экспрессирующих рецептор адгезии CD54 (ICAM-1). Это увеличение не зависело от стадии заболевания. В среднем, уровень CD54⁺-лимфоцитов в крови больных АБА был почти в 2 раза выше, чем у больных ХОБЛ.

Количество лимфоцитов, экспрессирующих Fas-антиген, в крови у больных АБА в стадии обострения имеет тенденцию к понижению по сравнению с данными, полученными у доноров. В то же время при АБА в стадии обострения содержание в сыворотке крови CD95⁺-лимфоцитов существенно возрастало. У больных же ХОБЛ, независимо от стадии заболевания, содержание в крови лимфоцитов, экспрессирующих Fas-антиген резко возрастало.

Содержание в периферической крови лимфоцитов, экспрессирующих Fas-лиганд CD178 исследовали только в группах больных с обострением заболевания. Оказалось, что у больных АБА содержание в крови CD178⁺-лимфоцитов было существенно выше, чем у здоровых людей, в то время как у больных ХОБЛ этот показатель был ниже, чем у здоровых доноров в 2 раза.

Для оценки изменений в иммунной системе приоритетное значение имеет не абсолютное количество лимфоцитов, экспрессирующих конкретные маркеры лимфоцитов, а изменения их функциональной активности, сопряженное с соотношением маркеров в популяции. В связи с этим было предложено оценивать соотношения CD25/CD95 и HLA-DR/CD95 [8]. Показано, что при обострении БА соотношение CD25/CD95 увеличено в 2,5 раза по сравнению с соответствующими параметрами здоровых доноров. Соотношение HLA-DR/CD95 в период обострения астмы по сравнению со здоровыми донорами также увеличено, что отражает превышение готовности клеток к приобретению позднего дифференцировочного антигена HLA-DR над готовностью клеток вступать на путь активационного апоптоза

При ремиссии АБА в отличие от периода обострения этого заболевания, иной характер активационных соотношений CD25/CD95 и HLA-DR/CD95. Соотношение CD25/CD95 понижается, что свидетельствует о снижении остроты процесса, а с другой стороны, отражает преобладание повышенной готовности лимфоцитов к индукции Fas-опосредованного апоптоза (CD95) над готовностью лимфоцитов к пролиферации (CD25) (табл.2) При ремиссии АБА нарушение баланса CD95⁺-лимфоцитов и HLA-DR⁺-лимфоцитов проявляется в виде достоверного снижения показателя HLA-DR/CD95 до 1,75±0,01% по сравнению с 3,04±0,33% у здоровых доноров.

У больных ХОБЛ, независимо от стадии заболевания, не наблюдается изменения соотношения CD25/CD95, а соотношение HLA-DR/CD95 было ниже, чем у здоровых людей. Это, по-видимому, связано с высоким содержанием в крови больных ХОБЛ CD95⁺-лимфоцитов, характерным для активации иммунной системы [4,6,8].

Для более полного представления об изменениях активационных антигенов у больных АБА и ХОБЛ полученные результаты представлены в таблице 3.

Сравнительный анализ результатов изучения активационных маркеров лимфоцитов при БА и ХОБЛ позволил выявить, что обострение при обоих заболеваниях приводит к существенному повышению содержания в крови содержания лимфоцитов, экспрессирующих активационные антигены CD23, CD25, CD71 и HLA-DR (табл. 3).

Содержание в крови больных АБА CD23⁺-лимфоцитов, экспрессирующих низкоаффинный рецептор к IgE, оставалось повышенным независимо от стадии заболевания, тогда как у больных ХОБЛ в стадии ремиссии этот показатель практически не отличался от показателя здоровых (табл. 3).

Количество в крови CD54⁺ повышалось независимо от стадии заболевания в обеих группах исследования, однако у больных АБА этот показатель было выше почти в 2 раза (табл. 3). Возможно, более высоко-

Таблица 3. Характеристика активационных маркеров лимфоцитов периферической крови больных atopической бронхиальной астмой и больных хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от стадии заболевания (%)

Маркер активации	Здоровые доноры n=24	Больные АБА n=69		Больные ХОБЛ n=37	
		обострение n=37	ремиссия n=32	обострение n=22	ремиссия n=15
CD23	5,29±0,30	13,26±0,36 ρ<0,001	9,76±0,39 ρ<0,05	17,85±2,53 ρ<0,001	6,38±0,63
CD25	6,04±0,24	15,70±0,37 ρ<0,001	11,83±0,26 ρ<0,01	22,81±2,54 ρ<0,001	12,34±1,35 ρ<0,01
CD71	6,32±0,21	13,11±0,77 ρ<0,001	11,3±0,34 ρ<0,01	22,91±2,26 ρ<0,001	12,38±2,19 ρ<0,01
HLA-DR	11,83±0,30	23,85±0,65 ρ<0,001	12,92±0,29	29,18±0,72 ρ<0,001	11,67±2,15
CD54	5,55±0,33	27,92±1,55 ρ<0,001	26,29±0,69 ρ<0,001	15,91±2,79 ρ<0,001	15,56±2,31 ρ<0,001
CD95	4,42±0,20	3,74±0,68	7,74±0,32 ρ<0,01	15,04±1,06 ρ<0,001	13,64±1,84 ρ<0,01
CD178	9,22±1,04	13,85±1,09 ρ<0,01	---	4,82±2,34 ρ<0,05	---
CD25/CD95	1,43±0,06	3,17±0,45 ρ<0,01	1,20±0,08 ρ<0,05	1,05±0,13	1,00±0,19
HLA-DR/CD95	3,04±0,33	5,23±0,64 ρ<0,01	1,75±0,01 ρ<0,01	1,95±0,14 ρ<0,01	1,14±0,49 ρ<0,01

кое содержание в крови больных АБА лимфоцитов, экспрессирующих молекулу адгезии ICAM-1 связано с особенностями цитокинового профиля у больных бронхиальной астмой [4,8].

Обсуждение результатов

Иммунный ответ — это физиологическая реакция иммунной системы, направленная на поддержание генетического постоянства организма, то есть гомеостаза, в основе которого лежат пролиферация и дифференцировочные процессы в лимфоцитах [6,9].

Анализ изменений основных популяций лимфоцитов, проведенных в нашем исследовании, позволил выявить, что при АБА как в стадии ремиссии так и при обострении этого заболевания наблюдается снижение общего количества Т-лимфоцитов (CD3⁺) за счет субпопуляций как Т-хелперов, так и цитотоксических Т-лимфоцитов причем содержание последних снижается в большей степени (табл. 1). Напротив, у больных ХОБЛ наблюдается независимое от стадии заболевания существенное увеличение содержания в крови цитотоксических Т-лимфоцитов. Существенное увеличение CD8⁺ возникшее во время обострения сохраняется (хотя и в меньшей степени) и в период клинической ремиссии болезни. Эти данные свидетельствуют о чрезмерной стимуляции Т-клеточного звена иммунной системы при ХОБЛ, что клинически отражает в персистирующем течении болезни [8,9,10,11].

Повышение уровня NK-клеток в период обострения при обструктивных заболеваниях, для которых характерен высокий уровень цитокинов, таких как ИЛ-1 и TNF- α , не вызывает удивления, так как известно, что для контакта с мишенями и их цитотоксическому действию им не нужна антигенспецифическая стимуляция, необходимы вышеобозначенные цитокины, усиливающие пролиферацию NK-клеток [9,11,12]. Как показало наше исследование, у больных ХОБЛ уровень CD56, CD16 резко возрастает при обострении, на 31% CD16, и более чем в 5 раз CD56. Участие этих клеток при обострении АБА значительно скромнее: в 2,5 раз возрос CD56, а уровень CD16 — снизился. Возможно, это связано с тем, что больные с АБА до обострения принимали ИГКС. Однако это требует дополнительного уточнения.

Анализ изменений В-клеточного звена иммунной системы у больных АБА и ХОБЛ показал их односторонненность (табл. 1,2). В стадии ремиссии АБА и ХОБЛ, в отличие от стадии обострения, не наблюдаются достоверных изменений в содержании в периферической крови общего количества В-лимфоцитов (CD20⁺), а также лимфоцитов, экспрессирующих CD72-антигены (табл. 1). В тоже время, в период

обострения отмечалась выраженная активность и увеличение всех исследуемых видов клеток, при этом количество этих клеток при обострении ХОБЛ было значительно более выраженное, чем в других обследуемых нами группах. Например, количество зрелых В-лимфоцитов, начавших синтез антител и экспрессирующих иммуноглобулины на клеточной мембране (mIgM⁺-лимфоциты) увеличивалось при АБА почти в 3 раза, при ХОБЛ же в 6 раз.

Существенное повышение содержания в крови лимфоцитов, экспрессирующих поверхностные иммуноглобулины позволяет, в свою очередь, утверждать, что у больных АБА и ХОБЛ В-клеточная активация является отражением постоянно поддерживаемого процесса антигенной стимуляции хронического воспаления [8,10,11,13].

Возможно, резкое повышение содержания в периферической крови цитотоксических лимфоцитов при ХОБЛ играет ведущую роль в повреждении легочной ткани и быстром развитии эмфиземы и пневмосклероза у больных ХОБЛ и целого ряда системных проявлений болезни [9, 10,16]. Не исключено, что выявленные нами изменения у больных ХОБЛ связаны с повышением содержания в периферической крови NK-Т-клеток [10,13].

Поскольку проведенный нами количественный анализ иммунологических показателей не отражает полностью механизмов вовлечения иммунной системы в патологический процесс, нами было проведено изучение изменений экспрессии активационных маркеров лимфоцитов, характеризующих функциональное состояние различных звеньев иммунной системы.

Как известно, широкое практическое применение в иммунодиагностике получили маркеры ранней (CD25⁺, CD71⁺) и поздней (HLA-DR, CD95⁺) активации. Для оценки запуска активации лимфоцитов использовали маркер ранней активации — CD25⁺-рецептор для ИЛ-2, обеспечивающий быстрое размножение и последующую дифференцировку наивных Т-клеток до зрелых форм [14,15]. Пролиферативную активность лимфоцитов оценивали по экспрессии рецептора для трансферрина — CD71⁺, опосредующего включение ионов железа в клетки и регулирующего их рост и активацию. Для изучения активации В-клеток выявляли экспрессию антигена CD23⁺ — низкоаффинного рецептора для IgE. Увеличение экспрессии HLA-DR-антигена свидетельствует о включении поздней стадии активации лимфоцитов. Этот маркер несут как В-лимфоциты, так и активированные Т-клетки. CD54⁺ — адгезивный лиганд для лимфоцитов также рассматривается как показатель активации иммунокомпетентных клеток. Величина экспрессии CD95⁺-лимфоцитов отражает готовность лимфоцитов вступить в апоптоз — вклю-

чить механизм программированной клеточной гибели по Fas-зависимому механизму [14,15,16].

Особый интерес представляла оценка низкоаффинного рецептора для IgE — маркер атопии CD23⁺ при ХОБЛ [4,5,9]. Оказалось, что при ХОБЛ в стадию обострения заболевания обнаруживается существенное повышение содержания в крови CD23⁺-лимфоцитов, во время ремиссии их содержание приближалось к уровню в контрольной группе. При подборе пациентов в группу больных ХОБЛ мы не включали больных с наличием атопии. Следовательно, полученные результаты не позволяют считать повышение содержания в крови CD23⁺-лимфоцитов патогномичным только для атопических заболеваний, в частности бронхиальной астмы, а скорее являются показатели высокой активности воспаления.

В стадию ремиссии у больных АБА и ХОБЛ сохранялось повышенное содержание лимфоцитов, несущих на поверхности ранние активационные антигены CD25⁺ и CD71⁺. Эти изменения можно объяснить тем, что клиническая ремиссия при изученных заболеваниях не сопровождается полной иммунологической ремиссией, и иммунопатологические процессы не нормализуются, при этом более активный уровень этих процессов сохраняется в сыворотке крови больных ХОБЛ (учитывая количество маркеров воспаления CD56⁺ и CD16⁺, по сравнению с уровнем этих клеток при АБА).

Интересные результаты были получены при оценке содержания в крови лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы индукции Fas-зависимого апоптоза CD95⁺ и лиганда к этому рецептору CD178⁺. В исследовании наблюдалось существенное увеличение в крови содержания лимфоцитов, экспрессирующих рецептор адгезии CD54⁺ (ICAM-1), что, по-видимому, отражает повышенную готовность лимфоцитов крови к миграции в ткань и их взаимодействие с антигенпрезентирующими клетками.

У больных обеих групп при оценке маркеров адгезии выявлено высокое содержание лимфоцитов несущих маркер CD54⁺. В среднем, уровень CD54⁺-лимфоцитов в крови здоровых был почти в 2 раза ниже, чем у больных ХОБЛ и в 5 раз чем у больных с АБА. Столь высокое содержание маркера адгезии говорит о высокой клеточной активности к миграции в очаг повреждения и о наличии самого воспаления, выраженность которого практически не снижается во время уменьшения клинических проявлений болезни. Возможно, более высокое содержание в крови больных АБА лимфоцитов, экспрессирующих молекулу адгезии ICAM-1 связано с особенностями цитокинового профиля у больных бронхиальной астмой [8,14].

Исследование процессов затухания иммунной реакции мы проводили с помощью маркера поздней

активации CD95⁺ в период обострения и ремиссии и CD178⁺ только при обострении. CD95⁺ экспрессируется на поверхности активизированных Т- и В-лимфоцитов и, при взаимодействии с комплементарным рецептором FasL (CD178⁺), запускает процесс программированной гибели клеток [14,15,17].

При оценке полученных результатов необходимо учитывать, что развитие Fas-индуцированного апоптоза происходит только после взаимодействия Fas-антигена с Fas-лигандом [8,16,17]. Поэтому, несмотря на более высокое содержание CD95⁺-лимфоцитов в крови больных ХОБЛ, по сравнению с обследованными больными бронхиальной астмой, можно предположить, что для ХОБЛ характерен более низкий уровень апоптоза лимфоцитов, чем при астме из-за низкого содержания лимфоцитов экспрессирующих Fas-антиген.

Данные, полученные в исследовании, отражают более высокую активность клеток к вступлению на путь пролиферации и дифференцировки по отношению к готовности к вступлению на путь активационного апоптоза у больных с АБА и совершенно другая картина при ХОБЛ. Но, как известно, только при взаимодействии Fas и FasL-лиганда возможен полноценный апоптоз. В противном случае, он не завершается или существенно замедляется, и иммунное воспаление продолжается, что мы и имеем при исследуемых хронических obstructивных заболеваниях.

Для оценки показателей, позволяющих судить о соотношении процессов пролиферации и готовности к активационному апоптозу, предложены соотношения CD25/CD95 и HLA-DR/CD95. Эти соотношения отражают направление перестройки иммунной системы [11,13,15,17]. В случае с больными АБА мы наблюдаем преобладание процессов активационного апоптоза лимфоцитов (CD95) над их готовностью к их дифференцировке и приобретению позднего дифференцировочного антигена (HLA-DR). По-видимому, для периода ремиссии характерно формирование иммунологической анергии.

Из сопоставления степени повышения CD25/CD95 по сравнению с HLA-DR/CD95 следует, что в ходе обострения АБА процессы пролиферации и дифференцировки лимфоцитов преобладают над процессами активационного апоптоза. У больных ХОБЛ не нарушено соотношение CD25/CD95, однако показатель соотношения HLA-DR/CD95 оказался ниже, чем у здоровых людей. По-видимому, это связано с высоким содержанием в крови больных ХОБЛ CD95⁺-лимфоцитов, характерным для активации иммунной системы

Таким образом, можно сделать следующие выводы: изменения в иммунной системе, развивающиеся при ХОБЛ, имеют ряд существенных отличий от измене-

ний, характерных для больных бронхиальной астмой, в первую очередь за счет существенного повышения содержания цитотоксических лимфоцитов в крови. Возможно, именно высокий цитотоксический потенциал иммунной системы и является причиной развития большего повреждения легочной ткани, вызывая развитие пневмосклероза, эмфиземы легких и системных повреждений при ХОБЛ. Несмотря на то, что и для АБА характерно выраженное иммунное воспаление с участие всех групп цитотоксических клеток, в период ремиссии активность их снижается, и мы наблюдаем преобладание процессов активационного апоптоза лимфоцитов (CD95) над их готовностью к дифференцировке и приобретению позднего дифференцировочного антигена (HLA-DR).

Полученные разнонаправленные изменения в иммунном ответе у пациентов с АБА и ХОБЛ позволяют лучше понять особенности хронического воспаления при этих нозологических формах, но для использования этих результатов в качестве дифференциальных критериев или маркеров болезни требуются более масштабные исследования, которые, несомненно, будут полезны и позволят лучше понимать природу воспаления и реакции организма при этих заболеваниях.

A

Список литературы

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. The 2011 report is available on www.goldcopd.com
- Biomarkers and surrogate endpoints: clinical research and applications. Amsterdam: Elsevier Scientific; 2000. 1–7. Clin. Pharmacol. Ther. 2001; 69: 89–95.
- Баймаканова Г.Е., Авдеев С.Н. Значение биомаркеров при хронической обструктивной болезни легких Пульмонология № 3, 2013, стр. 105–110
- Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н и др. Особенности развития иммунного ответа в процессе развития воспаления при атопии. «Клиническая патофизиология» 2002 г. № 1. с.5–10.
- Abramson M.J., Perret J.L., Dharmage S.C., McDonald V.M., McDonald C.F. Distinguishing adult-onset asthma from COPD: a review and a new approach. // Int. J. Chron. Obstr. Pulmon. Dis.-2014, N9 P.945–962
- Хайтов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина 2-е издание. — 2002 — 536 С.
- Распопина Н.А., Шуганов А.Е., Палеев Ф.Н., Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н Роль цитотоксических лимфоцитов в воспалении у больных ХОБЛ в стадии обострения и ремиссии. Медицинский альянс. № 1, 2014, 12–16 стр.
- Tsoumakidou M., Tzanakis N., Kiriakou D., Chrysofakis G., Siafakas N.M. Inflammatory cell profiles and T-lymphocyte subsets in chronic obstructive pulmonary disease and severe persistent asthma. // Clin. Exp. Allergy. 2004; 34 (2):234–240
- Culley F.J. Natural killer cells in infection and inflammation of the lung. // Immunology, 2009, 128 (2):151–163
- Rijavec M., Volarevic S., Osolnik K., Korosec P. Natural killer T cell in pulmonary disorders. // Respir. Med., 2011, 105 Suppl 1 S20–5
- Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Макаров А.И. Механизмы регуляции экспрессии поверхностных структур дифференцированного лимфоцита. Иммунология-1997.-№ 3. с.4–8
- Robertson M.J., Cameron C. et al. Costimulation of human natural killer cell proliferation: role of accessory cytokines and cell dependent signals. Nat. Immun. 1996–1997; 15(5):213–26
- Bisset L.R., Lung T.L., Kaelin M., Labwig E., Dubs R.W. Reference values for peripheral blood lymphocyte phenotypes applicable to the healthy about population in Switzerland. // Euro J Haematol. — 2004 — V.72, N3, Mar, P.203–212.
- Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н Сравнительная характеристика маркеров Fas-зависимого апоптоза у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ. Российский иммунологический журнал, 2013, т. 7, № 2–3, С. 207
- Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В., Иммунологические проблемы апоптоза М.: Эдиториал УРСС, 2002.
- Harnett M., Ringley K. The role of G-proteins versus protein tyrosine kinesis in the regulation of lymphocyte activation. // Immunol. Today-1992.-V.13 N12.-P.482–486
- Stalder T., Hans S., Erb P. Fas antigen is the major target molecule for CD4+ T-cells-mediated cytotoxicity. // J. Immunol.-1994.-V.152, #3.-P.1127–1133.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Уважаемые коллеги!

Журнал «Архив внутренней медицины» и информационно-образовательный портал для врачей «Эврика» запустили новый сервис для врачей, который объединяет на своих страницах возможности ведущих общественных объединений врачей, кафедр и высокотехнологичную IT программу для обеспечения возможности дистанционного повышения квалификации врачами — образовательный портал.

Образовательный портал — это инновационный профессиональный сервис, ориентированный в первую очередь на врачей первичного звена: терапевтов, врачей общей практики, семейных врачей, врачей смежных специальностей.

Основная цель проекта — предоставить врачам удобный, простой, доступный и качественный способ получать знания, создать единое информационное пространство между врачами, ведущими специалистами и ведущими профессиональными врачебными сообществами.

Обратите внимание, что для доступа к материалам необходима регистрация (бесплатно).

Ждем Вас на нашем образовательном портале по адресу [HYPERLINK «http://medarhive.evrika.ru/»](http://medarhive.evrika.ru/) <http://medarhive.evrika.ru>

Также на портал можно будет перейти по ссылке с официального сайта журнала [HYPERLINK «http://www.medarhive.ru/»](http://www.medarhive.ru/) www.medarhive.ru

С.А. Рачина¹, Р.С. Козлов^{1,2}, Н.Н. Дехнич³, А.А. Бобылев^{1,4}, О.Д. Барашко⁵

¹ Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, РФ

² Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО "Смоленский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения РФ

³ Кафедра факультетской терапии ГБОУ ВПО "Смоленский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения РФ

⁴ Кафедра клинической фармакологии ГБОУ ВПО "Смоленский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения РФ

⁵ ОГБУЗ "Смоленская областная клиническая больница", РФ

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ВЗРОСЛЫХ: ОБЗОР РЕКОМЕНДАЦИЙ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Резюме

В статье представлен обзор современных представлений об этиологии тяжелой внебольничной пневмонии, антибиотикорезистентности ключевых бактериальных возбудителей, даются рекомендации по выбору антимикробных препаратов для эмпирической и этиотропной терапии взрослых пациентов. Приводится описание отдельных клинических случаев внебольничной пневмонии тяжелого течения, вызванной разными бактериальными возбудителями.

Ключевые слова: тяжелая внебольничная пневмония, этиология, антибиотикорезистентность, антибактериальная терапия

Abstract

This article is a review of modern views on etiology of severe community-acquired pneumonia, resistance to antibiotics and key bacterial agents. We observe recommendations on antibiotic choose in different situations in adults. We provide descriptions of several clinical cases of severe pneumonia, caused by different bacterial agents.

Key words: community-acquired pneumonia, etiology, resistance to antibiotics, antibacterial treatment

АБТ — антибактериальная терапия, АМП — антимикробные препараты, ВП — внебольничная пневмония, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОГК — окружность грудной клетки, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ПОН — полиорганная недостаточность, ПРП — пенициллинрезистентные препараты, ПЦР — полимеразная цепная реакция, РС вирус — риносинцитиальный вирус, СШ — септический шок, ТВП — тяжелая внебольничная пневмония, ЧДД — частота дыхательных движений

Введение

Внебольничная пневмония (ВП) — распространенное заболевание у взрослых, которому принадлежит ведущее место в структуре заболеваемости и смертности от инфекционных болезней в развитых странах. Согласно данным Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Минздрава РФ, в 2012 г. зарегистрировано 657643 случая ВП, что составило 4,59% (у лиц в возрасте ≥ 18 лет — 3,74%) [1]. Однако, по всей видимости, эти цифры не отражают истинной заболеваемости, которая согласно расчетам экспертов достигает 14–15%, а общее число больных ВП в РФ ежегодно превышает 1,5 млн. человек [2].

Необходимо отметить, что наибольшую проблему для врачей представляют пациенты с тяжелой ВП

(ТВП), так как, несмотря на доступные методы диагностики и лечения, летальность у данной категории больных остается высокой, а лечение является сложным и дорогостоящим процессом.

По приблизительным подсчетам, на каждые 100 случаев ВП около 20 больных нуждаются в стационарном лечении, из них 10–36% — в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [3,4].

Летальность при ТВП составляет от 21 до 58% [3]. Основными причинами смерти при ТВП являются развивающиеся рефрактерная гипоксемия, септический шок (СШ) и полиорганная недостаточность (ПОН). В проспективных исследованиях основными факторами, ассоциированными с неблагоприятным прогнозом больных ТВП были: возраст > 70 лет, проведение ИВЛ, двусторонняя

локализация пневмонии, сепсис и инфицирование *Paeruginosa* [6,7].

Причины, обуславливающие при прочих равных условиях развитие ТВП, окончательно не ясны. Как показывают исследования, это может быть связано как с возбудителем, так и с особенностями пациента [3,8]. Со стороны микроорганизма ключевое значение имеет наличие определенных факторов вирулентности (например, продукция лейкоцидина Пантона-Валентина метициллинорезистентным золотистым стафилококком) и механизмов защиты от действия иммунной системы (например, полисахаридная капсула пневмококков, затрудняющая фагоцитоз), а также уровень микробной нагрузки.

Со стороны макроорганизма риск ТВП, помимо известных факторов (сопутствующие заболевания бронхолегочной системы, злоупотребление алкоголем, дефицит питания и др.), возрастает при наличии ряда генетически обусловленных дефектов иммунной системы.

Этиология ТВП

Известно более ста микроорганизмов (бактерии, вирусы, грибы, простейшие), которые при определенных условиях могут являться возбудителями ТВП [3,9–13]. Однако большинство случаев заболевания ассоциируется с относительно небольшим кругом патогенов. К числу наиболее актуальных “типичных” бактериальных возбудителей ТВП относятся *Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*), энтеробактерии — *Klebsiella pneumoniae* (*K.pneumoniae*) и др., *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*), *Haemophilus influenzae* (*H.influenzae*).

Среди “атипичных” возбудителей при тяжелом течении ВП наиболее часто выявляется *Legionella pneumophila* (*L.pneumophila*). При наличии определенных факторов риска — недавний прием системных antimикробных препаратов (АМП), длительная терапия системными глюкокортикоидами в фармакодинамических дозах, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы — в этиологии ТВП возрастает актуальность *Pseudomonas aeruginosa* (*Paeruginosa*).

Значимость анаэробов, колонизирующих полость рта и верхние дыхательные пути в этиологии ТВП до настоящего времени окончательно не определена. Вероятность инфицирования анаэробами выше у лиц с доказанной или предполагаемой аспирацией, обусловленной эпизодами нарушения сознания при судорогах, некоторых неврологических заболеваниях (например, инсульт), дисфагии, заболеваниях, сопровождающихся нарушением моторики пищевода [3].

ТВП могут вызывать респираторные вирусы, наиболее часто вирусы гриппа, коронавирусы, риносин-

цитиальный вирус (РС вирус), метапневмовирус и бокавирус человека [14]. В большинстве случаев инфекции, вызываемые группой респираторных вирусов, характеризуются нетяжелым течением и носят самоограничивающийся характер, однако у лиц пожилого и старческого возраста, при наличии сопутствующих бронхолегочных, сердечно-сосудистых заболеваний или вторичного иммунодефицита они могут ассоциироваться с развитием тяжелых, угрожающих жизни осложнений.

Рост актуальности вирусной пневмонии в последние годы обусловлен появлением и распространением в популяции пандемического вируса гриппа А/Н1N1pdm2009, способного вызывать первичное поражение легочной ткани и развитие быстро прогрессирующей дыхательной недостаточности (ДН).

Необходимо отметить, что частота встречаемости различных возбудителей ТВП может существенно варьировать в зависимости от географической локализации, сезона и профиля пациентов. Кроме того, вероятность инфицирования тем или иным возбудителем определяется наличием соответствующих факторов риска, а также методов исследования, использовавшихся для микробиологической диагностики.

Частота выявления различных возбудителей ВП среди пациентов, госпитализированных в ОРИТ по результатам исследований в странах Европы представлена в таблице 1. Российские данные по этиологии ТВП остаются немногочисленными. Однако в целом они подтверждают закономерности, выявленные в зарубежных исследованиях [11,12].

Необходимо отметить тот факт, что, несмотря на расширение возможностей микробиологической диагностики, примерно у половины пациентов с ТВП этиологический диагноз заболевания остается неустановленным.

Таблица 1. Частота выявления различных возбудителей ВП у пациентов, госпитализированных в ОРИТ (по данным исследований в Европе)

Возбудитель	Частота выявления, %
<i>S. pneumoniae</i>	28
<i>Legionella</i> spp.	12
<i>Enterobacteriaceae</i>	9
<i>S. aureus</i>	9
<i>H. influenzae</i>	7
<i>C. burnetii</i>	7
<i>P. aeruginosa</i>	4
<i>C. pneumoniae</i>	4
Респираторные вирусы	3
<i>M. pneumoniae</i>	2
Не установлен	45

Резистентность возбудителей к АМП

С точки зрения выбора режимов эмпирической антибактериальной терапии (АБТ) при ТВП наибольшее клиническое значение представляет локальный мониторинг антибиотикорезистентности *S.pneumoniae* и *H.influenzae*.

S. pneumoniae

Актуальной проблемой в мире является распространение среди пневмококков изолятов со сниженной чувствительностью к β -лактамам АМП, в первую очередь пеницилинам и рост устойчивости к макролидам [15]. Отличительной чертой РФ является высокий уровень резистентности *S.pneumoniae* к тетрациклинам и ко-тримоксазолу, что может быть связано с неоправданно высокой частотой их применения для лечения респираторных инфекций в XX- начале XXI вв.

Данные мониторинга чувствительности клинических штаммов *S. pneumoniae* в РФ, выделенные у пациентов с внебольничными респираторными инфекциями в рамках многоцентрового исследования Церберус представлены в таблице 2 [16]. Как показывает исследование, уровень устойчивости пневмококков к пенициллину и аминопеницилинам в РФ остается низким (2,0 и 1,4% нечувствительных изолятов, соответственно). Частота выявления *S.pneumoniae*, резистентных к цефтриаксону составляет 1,8%, а доля умеренно резистентных — 0,9%. Все пневмококки, включая пенициллинорезистентные (ПРП), сохраняют чувствительность к цефтаролину.

Резистентность *S.pneumoniae* к эритромицину составила 8,4%; большинство макролидорезистентных *S.pneumoniae* демонстрировали устойчивость к клиндамицину, что может свидетельствовать о преоблада-

нии в РФ MLSB-фенотипа резистентности, обусловленного модификацией мишени и определяющего устойчивость *S.pneumoniae* ко всем макролидам, включая 16-членные.

Высокую активность в отношении *S.pneumoniae* проявляли линезолид, респираторные фторхинолоны. Уровень устойчивости пневмококков к тетрациклину, несмотря на существенное сокращение использования данной группы АМП в РФ в последние годы, остается высоким (33,1% нечувствительных изолятов).

H.influenzae

Наибольшее клиническое значение в мире имеет рост устойчивости *H.influenzae* к аминопеницилинам, который чаще всего обусловлен продукцией β -лактамаз, гидролизующих данную группу АМП.

Как показывает исследование ПеГАСИ, уровень устойчивости к аминопеницилинам среди клинических штаммов *H.influenzae*, выделенных в РФ у пациентов с внебольничными респираторными инфекциями остается невысоким (2,8% нечувствительных изолятов), не выявлено устойчивых штаммов к ингибиторо-защищенным аминопеницилинам (табл. 3) [17].

Высокую активность в отношении *H.influenzae* сохраняют цефалоспорины III поколения; не выявлено изолятов, устойчивых к фторхинолонам. Наиболее высокий уровень резистентности *H.influenzae* зарегистрирован к ко-тримоксазолу (32,8% нечувствительных изолятов).

Несмотря на общие тенденции, профиль устойчивости возбудителей ТВП может отличаться в отдельных регионах, поэтому при выборе препаратов наиболее целесообразно руководствоваться локальными данными резистентности микроорганизмов к АМП.

Таблица 2. Чувствительность клинических изолятов *S.pneumoniae* к АМП в РФ (по данным многоцентрового исследования Церберус, 2008–2012 гг., n=706)

Название АМП	Распределение изолятов по категориям			МПК, мг/л	
	Ч	УР	Р	50%	90%
Бензилпенициллин	98,0%	1,7%	0,3%	0,03	0,25
Амоксициллин	98,6%	1,3%	0,1%	0,03	0,125
Цефтриаксон	97,3%	0,9%	1,8%	0,045	0,25
Цефтаролин	100,0%	0	0	0,008	0,03
Эритромицин	90,8%	0,8%	8,4%	0,03	0,25
Клиндамицин	93,2%	0,1%	6,7%	0,03	0,06
Левифлоксацин	100,0%	0	0	0,50	1,0
Тетрациклин	66,9%	3,1%	30,0%	0,25	16,0
Линезолид	100,0%	0	0	0,50	0,5

Примечание: Ч — чувствительные, УР — умеренно резистентные, Р — резистентные (критерии CLSI, 2013 г.)

Таблица 3. Чувствительность клинических изолятов *H.influenzae* к АМП в РФ (по данным многоцентрового исследования ПеГАС III, 2006–2009 гг. n=433)

Название АМП	Распределение изолятов по категориям			МПК, мг/л	
	Ч	УР	Р	50%	90%
Амоксициллин	97,2%	1,6%	1,2%	0,25	1,0
Амоксициллин/клавуланат	100,0%	0	0	0,25	0,5
Цефтриаксон	100,0%	0	0	0,03	0,03
Левифлоксацин	100,0%	0	0	0,03	0,03
Моксифлоксацин	100,0%	0	0	0,015	0,03
Азитромицин	100,0%	0	0	0,5	1,0
Кларитромицин	99,5%	0,5%	0	4,0	8,0
Тетрациклин	96,2%	0,5%	3,3%	0,25	0,5
Ко-тримоксазол	67,2%	8,7%	24,1%	0,125	16,0

Примечание: Ч — чувствительные, УР — умеренно резистентные, Р — резистентные (критерии CLSI, 2013 г.);

Кроме того, необходимо учитывать индивидуальные факторы риска выявления антибиотикорезистентных возбудителей.

Факторами риска выявления ПРП являются возраст старше 65 лет, недавняя (≤ 3 мес) терапия β -лактамами АМП, серьезные хронические сопутствующие заболевания, алкоголизм, иммунодефицит или иммуносупрессивная терапия, тесный контакт с детьми, посещающими дошкольные учреждения [3,18–20]. Частота встречаемости ПРП увеличивается при недавнем использовании макролидов и ко-тримоксазола.

Вероятность инфицирования макролидорезистентными *S.pneumoniae* возрастает у пожилых пациентов, при применении данной группы АМП в ближайшие 3 месяца, недавнем использовании пенициллинов или ко-тримоксазола, ВИЧ-инфекции, тесном контакте с лицами, колонизированными резистентными изолятами [3,18–20].

Ключевым фактором риска выявления резистентных к фторхинолонам *S.pneumoniae* является их неоднократное использование в анамнезе.

Рекомендации по АБТ тяжелой ВП

Лечение пациентов с ТВП на начальном этапе целесообразно осуществлять в условиях ОРИТ. Всем пациентам с ТВП назначаются системные АМП и проводится адекватная инфузионная терапия, по показаниям используются другие фармакологические методы лечения — системные глюкокортикостероиды, иммуноглобулины, респираторная поддержка [3, 21, 22]. При ТВП назначение АМП должно быть неотложным; отсрочка с началом АБТ на 4 ч и более (в случае развития СШ — 1 ч и более) существенно ухудшает прогноз.

Стартовая АБТ ТВП предполагает внутривенное введение АМП, так как данный путь доставки обеспечивает наиболее высокую и предсказуемую биодоступность, не зависящую от полноты и скорости всасывания препаратов в ЖКТ. В дальнейшем по мере клинической стабилизации возможен перевод пациента на пероральный прием АМП в рамках концепции ступенчатой терапии.

Выбор режима эмпирической АМТ тяжелой ВП зависит от наличия факторов риска инфицирования *Paeruginosa*, предполагаемой/документированной аспирации, клинических и/или эпидемиологических данных, свидетельствующих об инфицировании вирусами гриппа — таблица 4 [21, 22].

У пациентов без факторов риска эмпирическая АБТ предусматривает назначение препаратов, активных в отношении наиболее вероятных “типичных” бактериальных возбудителей (в первую очередь *S.pneumoniae*) и *L.pneumophila*. Препаратами выбора являются цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности, цефепим, ингибиторозащищенные аминопенициллины или эртапенем, которые должны назначаться в комбинации с макролидом для внутривенного введения [21].

Указанные выше режимы терапии в целом характеризуются сопоставимой эффективностью, выбор конкретного β -лактама может определяться рядом дополнительных факторов — сопутствующими заболеваниями, наличием препаратов в ЛПУ, затратной эффективностью [21]. В регионах с более высокой распространенностью ПРП, при наличии индивидуальных факторов риска инфицирования ПРП предпочтение следует отдавать цефтаролину. У пожилых пациентов с множественной сопутствующей патологией и высоким риском неблагоприятного прогноза, обитателей домов престарелых определенными преимуществами может обладать эртапенем. При развитии ВП у пациентов с гриппом

предпочтительны ингибиторозащищенные аминопенициллины, цефтаролин, цефепим в силу их более высокой антистафилококковой активности.

Альтернативным режимом эмпирической АБТ ТВП без дополнительных факторов риска является комбинация респираторного фторхинолона (моксифлоксацин, левофлоксацин) с цефалоспорином III поколения (цефотаксим, цефтриаксон).

Имеются данные отдельных клинических исследований о сопоставимой эффективности монотерапии респираторными фторхинолонами с комбинированной терапией β-лактамы у пациентов с ТВП [23]. Однако, подобные исследования немногочисленны, большая часть из них носит нерандомизированный характер, либо не включает наиболее тяжелых пациентов, поэтому более надежной, особенно у больных, находящихся в критическом состоянии (интубация, СШ) остается комбинированная АБТ.

У лиц с факторами риска инфицирования *P.aeruginosa* препаратами выбора являются β-лактамы АМП с антисинегнойной активностью (пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем) в сочетании с цiproфлоксацином или левофлоксацином в высокой дозе; β-лактамы с антисинегнойной активностью могут комбинироваться с аминогликозидами II-III поколения и макролидами, либо респираторными фторхинолонами — таблица 4.

При документированной/предполагаемой аспирации препаратами выбора являются ингибиторозащищенные β-лактамы, карбапенемы, либо комбинация цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности с клиндамицином или метронидазолом [21].

Рутинное назначение препаратов, активных в отношении метициллинорезистентного золотистого стафилококка (ванкомицин, линезолид) в режимах эмпирической АБТ ТВП не рекомендуется ввиду ожидаемой низкой распространенности возбудителя в РФ.

Несмотря на эмпирический выбор антибиотиков для стартовой терапии, у пациентов с ТВП должны быть предприняты максимальные усилия, направленные на установление этиологии ВП с последующей де-эскалацией АБТ и назначением препаратов, наиболее активных в отношении выявленного возбудителя [21].

С целью этиологической диагностики ТВП целесообразно использовать следующие методы [13, 21]:

- Культуральное исследование двух образцов венозной крови;
- Бактериологическое исследование респираторного образца — мокрота или трахеальный аспират (у пациентов, находящихся на ИВЛ);

- Экспресс-тесты по выявлению пневмококковой и легионеллезной антигенурии;
- Исследование респираторного образца (мокрота, мазок из носоглотки и задней стенки глотки) на грипп методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) во время эпидемии в регионе, наличии клинических и/или эпидемиологических данных, свидетельствующих о вероятном инфицировании вирусом гриппа.

Рекомендации по выбору АМП в случае выявления конкретного возбудителя представлены в таблице 5.

В дополнение к антибиотикам у пациентов с клиническими симптомами, предполагающими инфицирование вирусами гриппа, рекомендуется назначе-

Таблица 4. Рекомендации по эмпирической антимикробной терапии ТВП

1. Пациенты без факторов риска инфицирования <i>P.aeruginosa</i>¹ и аспирации
Цефтриаксон, цефотаксим, амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, цефепим, цефтаролин, эртапенем в/в + азитромицин или кларитромицин в/в или Моксифлоксацин, левофлоксацин в/в + цефтриаксон, цефотаксим в/в
2. Пациенты с факторами риска инфицирования <i>P.aeruginosa</i>¹
Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + цiproфлоксацин или левофлоксацин в/в ² или Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + аминогликозид II-III поколения ³ в/в + азитромицин или кларитромицин в/в или Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + аминогликозид III-III поколения ³ в/в + моксифлоксацин или левофлоксацин в/в
3. Пациенты с подтвержденной/предполагаемой аспирацией
Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, эртапенем, меропенем, имипенем/циластатин в/в или Цефтриаксон, цефотаксим в/в + клиндамицин или метронидазол в/в
При наличии показаний всем пациентам дополнительно к антибактериальной терапии могут назначаться оселтамивир ⁴ внутрь или занамивир ингаляционно
¹ длительная терапия системными ГКС в фармакодинамических дозах, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы, недавний прием системных АМП ² левофлоксацин назначается в дозе 500 мг/2 раза в сутки ³ могут использоваться гентамицин, амикацин, тобрамицин; выбор препарата зависит от региональных / локальных данных чувствительности <i>P.aeruginosa</i> ⁴ у пациентов, нуждающихся в ИВЛ, при наличии бронхообструктивных заболеваний предпочтение следует отдавать оселтамивиру

Таблица 5. Рекомендации по этиотропной АБТ ТВП при инфицировании наиболее частыми возбудителями

Возбудитель	Препараты выбора ¹	Альтернативные препараты ¹
<i>S.pneumoniae</i> пенициллин-чувствительные штаммы	Ампициллин	ЦС: - Цефотаксим - Цефтаролин - Цефтриаксон ФХ: - Левифлоксацин - Моксифлоксацин
<i>S.pneumoniae</i> пенициллинорезистентные штаммы	ЦС: - Цефотаксим - Цефтаролин - Цефтриаксон ФХ: - Моксифлоксацин - Левифлоксацин	Ванкомицин Линезолид
<i>H.influenzae</i>	ИЗП: - Амоксициллин/клавуланат - Ампициллин/сульбактам ЦС: - Цефепим - Цефотаксим - Цефтаролин - Цефтриаксон ФХ: - Левифлоксацин - Моксифлоксацин	Карбапенемы: - Имипенем - Меропенем - Эртапенем
<i>S.aureus</i> метициллин-чувствительные штаммы	Оксациллин ИЗП: - Амоксициллин/клавуланат - Ампициллин/сульбактам	ФХ: - Левифлоксацин - Моксифлоксацин Линезолид
<i>S.aureus</i> метициллино- резистентные штаммы	Линезолид	Ванкомицин Цефтаролин ²
<i>Legionella spp.</i>	Левифлоксацин ± Рифампицин Азитромицин ± Рифампицин	Доксициклин ± Рифампицин
<i>Enterobacteriaceae</i> (БАРС -)	ЦС: - Цефепим - Цефотаксим - Цефтаролин - Цефтриаксон	Карбапенемы: - Имипенем - Меропенем - Эртапенем ФХ: - Левифлоксацин - Моксифлоксацин - Офлоксацин - Ципрофлоксацин ИЗП: - Амоксициллин/клавуланат - Ампициллин/сульбактам
<i>Enterobacteriaceae</i> (БАРС +)	Карбапенемы: - Имипенем - Меропенем - Эртапенем	Пиперациллин/тазобактам Цефоперазон/сульбактам
<i>P.aeruginosa</i>	Карбапенемы: - Имипенем - Меропенем ЦС: - Цефепим - Цефтазидим Пиперациллин/тазобактам Ципрофлоксацин ± АГ: - Амикацин - Гентамицин - Тобрамицин	
<i>S.burnetii</i>	Доксициклин	Моксифлоксацин Левифлоксацин

Примечание: АГ — аминогликозиды, ИЗП — ингибиторозащитные пенициллины, ФХ — фторхинолоны, ЦС — цефалоспорины. ¹ для всех препаратов путь введения только внутривенный; ² только при подтвержденной чувствительности возбудителя

ние ингибиторов нейраминидазы. Противовирусные препараты могут назначаться и эмпирически пациентам с ВП, находящимся в критическом состоянии в период сезонного подъема заболеваемости гриппом в регионе (терапию целесообразно отменить в случае отрицательного результата исследования респираторных образцов на грипп методом ПЦР) [21].

Первоначальная оценка эффективности стартового режима АБТ должна проводиться через 48–72 ч после начала лечения [21]. Основными критериями эффективности в эти сроки являются снижение температуры тела, выраженности интоксикации, ДН и ПОН. Если у пациента сохраняются высокая лихорадка и интоксикация, прогрессируют симптомы заболевания или развиваются осложнения, АБТ расценивается как неэффективная. В этом случае необходимо пересмотреть выбранный режим АБТ.

При неэффективности АБТ на втором этапе необходимо провести обследование пациента для уточнения диагноза, выявления возможных осложнений ВП и проанализировать результаты доступных к этому моменту микробиологических исследований.

При положительной динамике следует рассмотреть возможность перевода пациента на пероральные АМП в рамках ступенчатой терапии. Ступенчатая АБТ предполагает двухэтапное применение антибиотиков, при котором терапия начинается с его внутривенного введения с последующим переходом на пероральный прием того же препарата, либо АМП со сходным спектром активности и механизмом действия. Переход осуществляется сразу после стабилизации клинического состояния пациента. Оптимальным вариантом ступенчатой АБТ является последовательное использование двух лекарственных форм (для парентерального введения и приема внутрь) одного и того же АМП. Возможно последовательное применение препаратов, близких по своим антимикробным свойствам. Важнейшим критерием выбора АМП для второго этапа ступенчатой терапии является высокая и предсказуемая биодоступность при приеме внутрь.

Переход с парентерального на пероральный режим АБТ должен осуществляться при стабилизации гемодинамических показателей пациента, нормализации температуры тела и улучшении клинических симптомов и признаков ТВП [21]. На практике возможность перехода на пероральный способ введения АБП появляется в среднем через 2–4 дня с момента начала лечения.

Оптимальная продолжительность применения АБП при ТВП до настоящего времени не определена. Выбор оптимальной продолжительности АБТ у пациентов с ВП зависит от различных факторов — возраста, сопутствующих заболеваний, состояния иммунной

системы, наличия осложнений, скорости “ответа” на стартовую АБТ, характеристик назначенного АБП, выявляемых возбудителей.

По мнению экспертов, при ТВП неуточненной этиологии продолжительность АБТ должна составлять 10 дней. Более длительные курсы АБТ (14–21 день) рекомендуются при развитии осложнений заболевания (эмпиема, абсцесс), наличии внелегочных очагов инфекции, инфицировании такими возбудителями, как *S.aureus*, *Legionella* spp., неферментирующие микроорганизмы (*Pa.aeruginosa* и др.). Длительность применения противовирусных препаратов (оселтамивир, занамивир) обычно составляет 5–10 дней [21].

При решении вопроса об отмене АМП рекомендуется руководствоваться следующими критериями:

- температура тела $\leq 37,2^{\circ}\text{C}$;
- отсутствие интоксикации;
- отсутствие дыхательной недостаточности (ЧДД < 20 в мин);
- отсутствие гнойной мокроты;
- количество лейкоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $< 80\%$, “юных” форм $< 6\%$;
- отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме ОГК (при ее выполнении в указанные сроки).

Сохранение отдельных клинических, лабораторных или рентгенологических признаков ТВП не является абсолютным показанием к продолжению АБТ или ее модификации. В подавляющем большинстве случаев их разрешение происходит самостоятельно. Рентгенологические признаки пневмонии разрешаются медленнее клинических симптомов, поэтому контрольная рентгенография органов грудной полости не является критерием для отмены АБТ, а сохраняющаяся инфильтрация — показанием к ее продолжению у пациентов с положительной клинической динамикой. Однако, в случае длительно сохраняющейся клинической, лабораторной и рентгенологической симптоматики необходимо провести дифференциальную диагностику ТВП с другими заболеваниями.

Описание отдельных клинических случаев ТВП

Случай № 1

Больной В., 54 года, поступил в многопрофильный стационар 26.09.2014 с жалобами на выраженную одышку в покое, интенсивный кашель с легко отделяемой слизисто-гнойной мокротой, чувство нехватки воздуха, резкую слабость.

Анамнез заболевания. Заболел остро, самочувствие ухудшилось вечером накануне госпитализации, когда рез-



Новые возможности лечения ОРВИ и гриппа



Эргоферон

реклама
Рег. № 007362/10
информация для специалистов

- Оказывает противовирусное, противовоспалительное и антигистаминное действие
- Сочетает преимущества этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии
- Имеет широкий спектр противовирусной активности

ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг»
Россия, 127473, г. Москва, 3-й Самотечный пер., дом 9
Тел./факс (495) 684-43 33
www.materiamedica.ru
Лицензия № 99-04-000422 от 10.12.07

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

ко повысилась температура тела до 40°C, появились потрясающий озноб, одышка в покое, выраженная слабость. Самостоятельно не лечился, никакие лекарственные средства не принимает, периодически по потребности пользуется ингаляционными бронхолитиками (ипратропиум бромид, тиотропиум), так как в течение нескольких лет страдает хронической обструктивной болезнью легких тяжелого течения.

Пациент в настоящее время не курит (ранее курил на протяжении 25 лет не менее 1 пачки сигарет в день), спиртными напитками не злоупотребляет.

Данные физического обследования. Рост 171 см. Вес 93 кг. Тип телосложения гиперстенический. Состояние тяжелое, заторможен. Кожные покровы бледные, повышенной влажности. Периферические лимфатические узлы не увеличены, отеков нет. Дыхание везикулярное, справа резко ослаблено, по всем легочным полям выявляются обильные мелкопузырчатые влажные хрипы.

Температура тела 40,2°C (аксиллярная), ЧДД 26 в минуту, SpO₂ 82% (при дыхании комнатным воздухом). Тоны сердца приглушены, ритмичные, тахикардия (ЧСС 125 в минуту), АД 105/70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень на 2 см выступает ниже края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Стул в норме. Мочеиспускание свободное.

Результаты дополнительного обследования. В ходе проведенного обследования в стационаре на рентгенограмме органов грудной клетки в прямой и правой боковой проекции выявлено интенсивное гомогенное затемнение в верхней доле правого легкого (рис. 1); корни легких неструктурные, синусы свободны. Сердце расширено в поперечнике.

Пациенту выполнены общий анализ крови, мочи, мокроты, биохимический анализ крови, ЭКГ, получен образец мокроты для общеклинического и культурального исследования, два образца венозной кро-

ви для бактериологического исследования, выполнены экспресс-тесты на пневмококковую и легионеллезную антигенурию. Уровень лейкоцитов составил $8,4 \cdot 10^9/\text{л}$, отмечалось уменьшение удельного веса лимфоцитов до 5,7% и увеличение гранулоцитов до 93,6%. В общем анализе мочи выявлена протеинурия (белок 1 г/л), в биохимическом анализе — снижение уровня белка до 54 г/л, повышение уровня мочевины (10,2 ммоль/л), АСТ (207 ЕД/л), ЛДГ (646 ЕД/л), резкое повышение уровня СРБ (359,2 мг/л). При УЗИ органов брюшной полости выявлена умеренная гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени. Тест на легионеллезную антигенурию — отрицательный, на пневмококковую — положительный. Данные бактериоскопии мазка мокроты, окрашенного по Граму: сегментоядерные лейкоциты > 25 в поле зрения, эпителиоциты 0–3 в поле зрения, Грам + кокки парами > 50 в поле зрения, Грам — палочки 1–5 в поле зрения.

Пациенту были назначены цефтриаксон 2 г в/в струйно, кларитромицин 0,5 г 2 р/день в/в капельно, дезинтоксикационная терапия, кислородотерапия, ипратропия бромид/беродуал 1,0 мл 3 р/д через небулайзер, гепарин 2,5 ЕД 2 р/д п/к.

27.09.2014 при бактериологическом исследовании мокроты выявлен рост *S.pneumoniae* в количестве 10^5 КОЕ/мл (чувствительный к пенициллину, левофлоксацину, эритромицину, клиндамицину и цефтриаксону) и *E.coli* 10^2 КОЕ/мл (чувствительна к амикацину, ампицилину, цефатаксиму, цефтазидиму, ципрофлоксацину, гентамицину, имипенему, амоксицилину/клавуланату). 28.09.2014 при бактериологическом исследовании крови в двух флаконах был выявлен рост *S.pneumoniae*, чувствительного к пенициллину, левофлоксацину, эритромицину, клиндамицину и цефтриаксону.

На фоне проводимой терапии отмечалось медленное обратное развитие клинических симптомов и признаков ВП с сохранением умеренной одышки при



Рисунок 1. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента В (26.09.2014 г.).



Рисунок 2. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента В (23.10.2014 г.).

физической нагрузке, нормализация лабораторных показателей, уменьшение интенсивности воспалительной инфильтрации при контрольной рентгенографии органов грудной клетки (рис. 2), эрадикация *S. pneumoniae* при повторном бактериологическом исследовании крови на 4 сутки, мокроты — на 7 сутки с момента начала терапии.

Случай № 2

Пациент М., 37 лет, поступил в многопрофильный стационар 13.08.2014 с жалобами на приступообразный малопродуктивный кашель, одышку при незначительной физической нагрузке, повышение температуры тела до 39,5°C, интенсивные боли в грудной клетке при кашле.

Анамнез заболевания. Считает себя больным 8 дней, когда появились слабость, утомляемость, потливость, повысилась температура тела до 37,5°C. Пациент расценил свое состояние как ОРВИ, за медицинской помощью не обращался, принимал самостоятельно жаропонижающие препараты и продолжал работать. Однако самочувствие прогрессивно ухудшалось. Отмечалось повышение температуры тела до фебрильных цифр, появление инспираторной одышки и кашля со слизисто-гноющей мокротой и прожилками крови. Пациент вызвал бригаду скорой помощи и был госпитализирован.

Пациент не курит, спиртными напитками не злоупотребляет, не страдает хроническими сопутствующими заболеваниями за исключением рецидивирующего фурункулеза; 2 недели назад в домашних условиях лечил фурункул мазью Вишневского.

Данные физического обследования. Рост 178 см. Вес 73 кг. Тип телосложения нормостенический. Состояние тяжелое, сознание ясное. Кожные покровы бледные, влажные. В области правой половины грудной клетки в IV межреберье по передней подмышечной линии определяется одиночный фурункул в стадии заживления. Видимые слизистые бледные. Доступные пальпации лимфоузлы не увеличены. Отеков нет. В легких дыхание везикулярное, ослаблено в нижне-боковых отделах.

Температура тела 39,4°C (аксиллярная), ЧДД 30 в минуту, SpO₂ 90% (при дыхании комнатным воздухом). Тоны сердца ритмичные, тахикардия (ЧСС 104 в минуту), АД 90/70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень пальпируется по краю реберной дуги. Перкуторные размеры печени по Курлову: 10×9×8 см. Селезенка не увеличена. Стул в норме. Мочеиспускание свободное.

Результаты дополнительного обследования. В ходе проведенного обследования в стационаре на рент-

генограмме органов грудной клетки и при МСКТ органов грудной клетки в легких с обеих сторон выявлены множественные фокусы пониженной прозрачности, некоторые из которых основанием прилежали к плевре.

Изменения были расценены как двусторонний полисегментарный воспалительный процесс, однако рентгенолог не исключал инфаркт-пневмонию вследствие ТЭЛА и диссеминированный туберкулез.

Пациенту были выполнены общий анализ крови, мочи, мокроты, биохимический анализ крови, получено 2 образца венозной крови для бактериологического исследования, ЭКГ, МСКТ органов грудной клетки с контрастированием легочных артерий для исключения ТЭЛА. Из полученных результатов обращали на себя внимание лейкоцитоз 14×10⁹/л со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов (1%), гипопротейнемия 52 г/л с уменьшением уровня альбумина до 40% и увеличением γ-глобулинов до 39%, повышение мочевины (12,6 ммоль/л), АЛТ (98 ЕД/л), АСТ (46 ЕД/л), уровня С-реактивного белка (4,16 мг/дл).

При выполнении МСКТ органов грудной клетки с контрастированием легочных артерий проходимость последних с обеих сторон не нарушена, выявлены множественные фокусы понижения прозрачности в легких с наличием мелких полостей деструкции (рис. 4).

Пациенту были назначены цефтриаксон 2 г в/в струйно, моксифлоксацин 0,5 г в/в капельно, кислородотерапия, проводилась дезинтоксикационная терапия без выраженной положительной клинической динамики в течение 72 ч с момента начала терапии. 17.08.2014 при бактериологическом исследовании крови в двух флаконах был выявлен рост *S. aureus*, чувствительного к оксацилину, ципрофлоксацину, клиндамицину, эритромицину, гентамицину, линезолиду, рифампицину, фузидиевой кислоте. На основании полученных данных эмпирическая терапия ВП была изменена, вместо цефтриаксона назначен цефазолин в дозе 2 г в/в 2 раза в сутки.

Изменение режима АБТ привело к нормализации температуры тела в течение последующих 2-х дней, уменьшению одышки и кашля, улучшению лабораторных показателей общего и биохимического анализов крови, а также уменьшению инфильтрации с

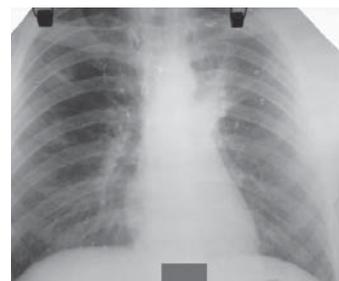


Рисунок 3. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента М (13.08.2014).

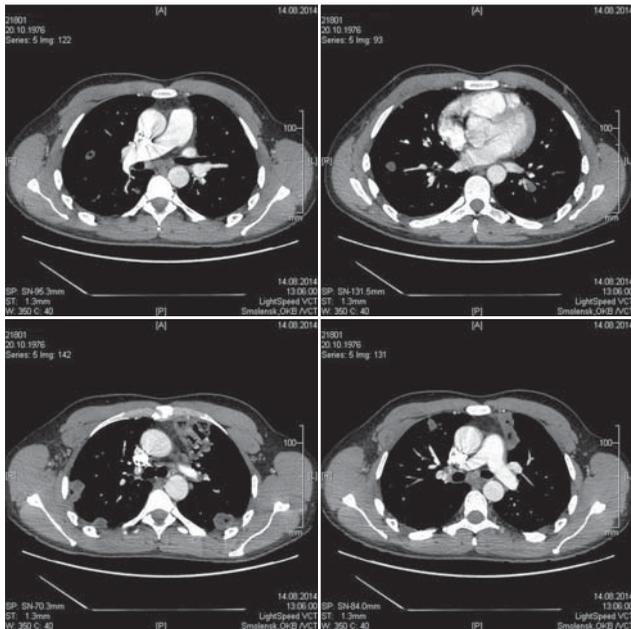


Рисунок 4. Фрагменты МСКТ органов грудной клетки пациента М. с контрастированием легочной артерии (14.08.2014).

обеих сторон при контрольном рентгенологическом исследовании, выполненном через 14 дней с момента поступления.

Случай № 3

Пациент Г., 27 лет, доставлен машиной скорой помощи в приемное отделение многопрофильного стационара 07.05.2015 с жалобами на слабость, боль в животе, повышение температуры тела до 39°C, одышку при незначительной физической нагрузке, кровохарканье, боли в нижних конечностях.

Анамнез заболевания. Считает себя больным 5 дней, когда появились температура тела до 37°C с ознобом, сухой кашель, слабость. Лечился дома, принимал жаропонижающие препараты. Однако состояние прогрессивно ухудшалось; в день обращения за медицинской помощью появились интенсивные боли в животе, больше справа, и кровохарканье.

Пациент курит около 10 лет по 20 сигарет в сутки, ИК 10 пачка/лет, со слов родственников, крепкие спиртные напитки употребляет в умеренном количестве.

Данные физического обследования. Рост 168 см. Вес 65 кг. Тип телосложения нормостенический. Состояние тяжелое, пациент несколько заторможен. Кожные покровы бледные, влажные. Видимые слизистые бледные. Доступные пальпации лимфоузлы не увеличены. Отеков нет. В легких дыхание везикулярное, выслушиваются ослабление везикулярного

дыхания в нижне-боковых отделах и влажные мелкопузырчатые хрипы с обеих сторон. Температура тела 39°C (аксиллярная), ЧДД 26 в минуту, SpO₂ 78% (при дыхании комнатным воздухом). Тоны сердца ритмичные, тахикардия (ЧСС 110 в минуту), АД 90/50 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см за счет левой доли. Перкуторные размеры печени по Курлову: 10×14×15 см. Селезенка не увеличена. Моча отсутствует.

Результаты дополнительного обследования. В ходе проведенного обследования в стационаре на рентгенограмме органов грудной клетки в прямой проекции в правой доле выявлена интенсивная однородная инфильтрация легочной ткани. В проекции нижней доли — множественные очагово-сливные тени на фоне усиленного легочного рисунка. Слева в проекции среднего легочного поля определяется участок инфильтрации средней степени интенсивности.

Состояние расценено как двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение, осложненная инфекционно-токсическим шоком. Пациент переведен в ОРИТ для дальнейшего лечения.

При поступлении были выполнены общий анализ крови, мокроты, биохимический анализ крови, получено 2 образца венозной крови для бактериологического исследования, посев мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам, ЭКГ. Из полученных результатов обращали на себя внимание: лейкопения ($3,6 \times 10^9/\text{л}$), сдвиг лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов (миелоциты — 2%, юные — 2%, палочкоядерные нейтрофилы — 6%, сегментоядерные — 67%), тромбоцитопения ($15 \times 10^9/\text{л}$), гипопротейнемия (54 г/л), повышение уровня общего (41,6 мкмоль/л) и прямого (36 мкмоль/л) билирубина, мочевины (25,8 ммоль/л), креатини-

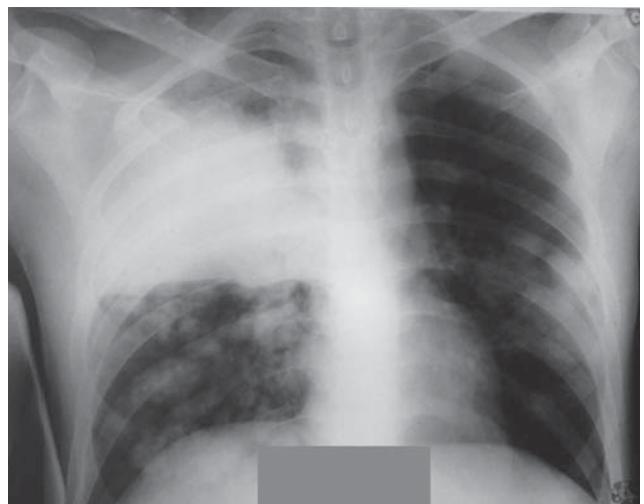


Рисунок 5. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента Г. (07.05.2015 г.).

на (287 мкмоль/л), АЛТ (59 ЕД/л), АСТ (164 ЕД/л), фибриногена (5,7 г/л), удлинение протромбинового времени (21,9") и снижение протромбинового индекса 68,5%. Получены отрицательные результаты тестов на легионеллезную и пневмококковую антигенурию (моча получена катетером).

Пациент из приемного отделения доставлен в ОРИТ, где были назначены кислородотерапия, цефепим 2 г 2 р/день в/в, азитромицин 500 мг 1 р/день в/в капельно, дезинтоксикационная терапия, амброксол 30 мг 3 р/день. 08.05.2015 г. рано утром состояние пациента резко ухудшилось за счет прогрессирующей дыхательной недостаточности, он переведен на ИВЛ, в связи с гипотонией, некогегированной инфузионной терапией, начато введение дофамина, в 6⁰⁵ у пациента произошла остановка дыхания и сердечной деятельности. Несмотря на проведенные реанимационные мероприятия, констатирована биологическая смерть.

8.05.2015 г. при бактериологическом исследовании мокроты выявлен рост *K.pneumoniae* в количестве 10⁴ КОЕ/мл (чувствительна к амикацину, амоксицилину/клавуланату, цефатаксиму, цефтазидиму, ципрофлоксацину, эртапимеу гентамицину, имипенему; резистентна к ампициллину) и *S.aureus* 10⁴ КОЕ/мл (чувствительный к цефокситину, ципрофлоксацину, клиндамицину, эритромицину, гентамицину, триметоприму/ сульфаметоксазону). При бактериологическом исследовании крови в двух флаконах выявлен рост *K.pneumoniae* с аналогичным исследованием мокроты профилем чувствительности к АМП.

Ⓐ

Список литературы

1. Заболеваемость населения России в 2012 году. Статистические материалы. Москва, 2013.
2. Синопальников А.И. Внебольничная пневмония. В кн.: Внебольничные инфекции дыхательных путей. Руководство для врачей. Под ред. А.И. Синопальникова, Р.С. Козлова. — М: Премьер МТ, Наш Город, 2007. С. 295–333.
3. Sligl W.I., Marrie T.J. Severe Community-Acquired Pneumonia. Crit Care Clin 2013; 29: 563–601.
4. Angus D.C., Marrie T.J., Obrosky D.S., et al. Severe community-acquired pneumonia: use of intensive care services and evaluation of American and British Thoracic Society diagnostic criteria. Am J Respir Crit Care Med 2002;166: 717–23.
5. Mortensen E.M., Coley C.M., Singer D.E., et al. Causes of death for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. Arch Intern Med 2002;162: 1059–64.
6. Tejerina E., Frutos V., Restrepo M.I., et al. Prognosis factors and outcome of community-acquired pneumonia needing mechanical ventilation. J Crit Care 2005;20: 56–65.
7. Marrie T.J., Carriere K.C., Jin Y., et al. Factors associated with death among adults <55 years of age hospitalized for community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2003;36(4):413–21.
8. Ewig S., Woodhead M., Torres A. Towards a sensible comprehension of severe community-acquired pneumonia. Intensive Care Med 2011; 37: 214–223.
9. Torres A., Blasi F., Peetermans W.E., et al. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. doi 10.1007/s10096-014-2067-1.
10. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. Thorax 2010; doi:10.1136/thx.2009.129502.
11. Рачина С.А., Козлов Р.С., Шаль Е.П., и соавт. Структура бактериальных возбудителей внебольничной пневмонии в многопрофильных стационарах г. Смоленска. Пульмонология 2011; 1: 5–18.
12. Иванчик Н.В., Козлов С.Н., Рачина С.А., и соавт. Этиология фатальных внебольничных пневмоний у взрослых. Пульмонология 2008; 6: 53–58.
13. Рачина С.А., Козлов Р.С. Современные подходы к микробиологической диагностике при внебольничной пневмонии. Пульмонология 2010; № 5: 5–14.
14. Pavia A.T. What is the Role of Respiratory Viruses in Community-Acquired Pneumonia? What is the Best Therapy for Influenza and Other Viral Causes of Community-Acquired Pneumonia? Infect Dis Clin N Am 2013; 27: 157–175.
15. Пневмококки: уроки прошлого — взгляд в будущее. Козлов Р.С. Смоленск, 2010.
16. Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Сидоренко С.В., и соавт. Чувствительность к цефтаролину основных возбудителей бактериальных инфекций в Российской Федерации. Клин микробиол антимикроб химиотер 2015; 17(1) — принята к публикации.
17. Сивая О.В., Козлов Р.С., Кречикова О.И., и соавт. Антибиотикорезистентность *Haemophilus influenzae* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПЕГАС. Клин микробиол антимикроб химиотер 2014; 16: 57–69.
18. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. and the ERS/ESCMID Task Force. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Clin Microbiol Infect 2011; 17 (Suppl. 6): 1–59.
19. Lim W.S., Baudouin S.V., George R.C., et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults — update 2009. Thorax 2009; 64 (Suppl III): iii1–55.
20. Mandell L.M., Wunderink R.G., Anzueto A., et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clin Infect Dis 2007; 44 (Suppl 2): S27–72.
21. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., и соавт. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. Пульмонология 2014; 4: 13–48.
22. Sibila O., Restrepo M.I., Anzueto A. What is the Best Antimicrobial Treatment for Severe Community-Acquired Pneumonia (Including the Role of Steroids and Statins and Other Immunomodulatory Agents). Infect Dis Clin N Am 2013; 27: 133–147.
23. Torres A., Garau J., Arvis P., et al. Moxifloxacin monotherapy is effective in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: the MOTIV study — a randomized clinical trial. Clin Infect Dis 2008; 46(10): 1499–509.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Кривощекоев Е.П.*, Мигунов И.А.

ГОУ ВПО «Самарский Государственный медицинский университет» Минздрава РФ

ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара, Россия.

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН ПРЕПАРАТОМ РИВАРОКСАБАН

Резюме

Проведено проспективное клиническое исследование, целью которого было оценить эффективность, безопасность и удобство основной терапии венозного тромбоза пероральным антикоагулянтом ривароксабан с первых суток лечения. В исследование включали больных, поступивших в отделение сосудистой хирургии с инструментально верифицированным острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей. В исследование были включены 39 больных, которым, начиная с первых суток, назначали ривароксабан по 15 мг 2 раза в день на срок до 3 недель от начала терапии, затем переходили на однократный ежедневный прием 20 мг препарата. Срок лечения составлял 3 месяца при дистальном тромбозе, 6 месяцев при спровоцированном проксимальном венозном тромбозе с обратимыми факторами риска; длительно (более 12 месяцев) при идиопатическом, рецидивирующем ТГВ, а также венозном тромбозе, развившемся на фоне наличия необратимых факторов риска (онкологическое заболевание). За весь период наблюдения не было зафиксировано геморрагических осложнений, рецидива или прогрессирования венозного тромбоза, а также развития легочной эмболии. Исследование показало, что применение ривароксабана один раз в сутки обеспечивает хорошую приверженность к лечению и низкий риск кровотечений.

Ключевые слова: тромбоз глубоких вен, пероральные антикоагулянты, тромбоз эмболия легочной артерии, ривароксабан

Abstract:

Aim of prospective clinical study was to evaluate effectiveness, safety and convenience of treatment deep vein thrombosis with oral anticoagulant — Rivaroxaban from the 1st day of treatment. Study population: patients with verified acute deep vein thrombosis admitted to surgery clinic. 39 patients were included in study. Treatment: from the 1st day — Rivaroxaban 15 mg twice a day for period of three weeks, then 20 mg daily. Full treatment period was 3 months for distal vein thrombosis, 6 months for proximal vein thrombosis, 12 months for idiopathic, recidivous deep vein thrombosis and in case of deep vein thrombosis in patients with oncology. For the all period of treatment there were no recurrence, progression of deep vein thrombosis, hemorrhagic complications and pulmonary embolism. Results of this study show, that Rivaroxaban is well tolerated and well compliance drug for such type of patients.

Key words: deep vein thrombosis, oral anticoagulant, pulmonary embolism, Rivaroxaban

ВТЭО — венозные тромбозэмболические осложнения, МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярные гепарины, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоз эмболия легочной артерии, УЗАС — ультразвуковое ангиосканирование

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей является опасным заболеванием, встречающимся у 10–20% населения. Распространенность данного вида тромбозов очень велика и составляет от 50 до 160 случаев на 100 000 населения [1,6,11]. Данная патология при отсутствии лечения может привести к инвалидизации пациента и в 3–15% к смерти от тромбоз эмболии легочной артерии (ТЭЛА). Флеботромбоз нижних конечностей приводит к развитию посттромботической болезни, которая по данным В.С.Савельева (2010), у 30% пациентов так же ведет к инвалидности и ухудшению качества их жизни [7,12,13].

Основными методами лечения острого венозного тромбоза и профилактики ТЭЛА являются оперативное вмешательство, тромболитическая и антикоагулянтная терапия. При этом, несмотря на ряд

противопоказаний и осложнений, антикоагулянтная терапия при обоснованном подозрении на ТГВ должна быть начата до инструментальной верификации диагноза, являясь, таким образом, базовым способом лечения венозного тромбоза и профилактики ТЭЛА [2,3,4].

Принято делить периоды проведения антикоагуляции на 3 фазы. Вводной фазой называют терапию в первые 5–7 дней, основной (долгосрочной, «long-term») фазой — период от 7 дней до 3 мес., и продленной («extended») — терапию свыше 3 месяцев. Рекомендуемыми режимами антикоагуляции в нашей стране является начальная терапия нефракционированными или низкомолекулярными гепаринами (НМГ) либо фондапаринуксом с последующим переходом на антагонисты витамина К. Со-

* Контакты. E-mail: walker02@mail.ru. Телефон: 8 (927)688-42-89

временный подход к терапии ТГВ — монотерапия препаратом ривароксабан, то есть использование одного препарата с первого дня заболевания для лечения и вторичной профилактики.

Длительность лечения антикоагулянтными препаратами зависит от характера тромбоза (спровоцированный или идиопатический) и уровня поражения конечности (дистальный или проксимальный тромбоз). Несмотря на то, что антагонисты витамина К показали высокую эффективность, которая выражается в более чем 5-кратном снижении риска рецидива венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), их применение сопряжено с существенными недостатками, такими как 3-кратное увеличение риска геморрагических осложнений, необходимость постоянного лабораторного мониторинга степени гипокоагуляции и коррекции дозы препарата, взаимодействие с пищей и другими лекарственными средствами (Савельев В.С., 2010; Guyatt G.H., 2012). Баланс между риском и пользой длительной антикоагулянтной терапии остается предметом дискуссий, даже несмотря на сохраняющуюся на протяжении длительного времени высокую вероятность рецидива ТГВ после первично перенесенного эпизода. Таким образом, давно назрела необходимость появления безопасного, эффективного, простого в применении альтернативного перорального антикоагулянта.

В последние годы в распоряжении ангиохирургов, флебологов, ангиологов стали появляться новые антикоагулянтные средства — пероральные ингибиторы Ха фактора и тромбина, эти препараты продемонстрировали высокую эффективность в лечении тромбозов глубоких вен и их осложнений. Особую ценность представляют литературные данные об эффективности новых пероральных антикоагулянтов по результатам их применения в клинической практике в отделениях сосудистой хирургии и хирургических отделений поликлиник [5,8,9]. Одним из таких препаратов является ривароксабан (Ксарелто).

Препарат ривароксабан — прямой пероральный ингибитор Ха фактора свертывания. С 2008 г. после успешно проведенных исследований III фазы RECORD 1–4, в которых ривароксабан показал эффективность, превосходящую стандартный подход, активно применяется для первичной профилактики ВТЭО у пациентов, подвергающихся большому ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях в дозе 10 мг 1 раз в сутки. Результаты клинических исследований были подтверждены в большом наблюдательном исследовании XAMOS, где ривароксабан в условиях реальной практики также продемонстрировал превосходство в эффективности по сравнению со стандартной терапией.

В 2012 году ривароксабан вошел в 9-ю редакцию рекомендаций Американского общества торакальных

врачей «American College of Chest Physicians, ACCP) по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболий, как единственный новый пероральный антикоагулянт, обладающий доказанной эффективностью в предотвращении тромбоэмболических событий у пациентов с ТГВ уже с первого дня монотерапии. А в 2013 году ривароксабан одобрен в РФ для лечения ТГВ и ТЭЛА и профилактики их рецидивов в дозе 15 мг 2 раза в день в течение первых 3 недель с последующим переходом на дозу 20 мг один раз в день для дальнейшего лечения и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Таким образом, ривароксабан стал первым препаратом среди всех новых оральных антикоагулянтов, зарегистрированных по показанию ТГВ и ТЭЛА.

Цель настоящего исследования — оценить эффективность, безопасность и удобство основной терапии венозного тромбоза пероральным антикоагулянтом ривароксабан, с первых суток лечения.

Проведено проспективное клиническое исследование. Критериями включения в исследование служили инструментально подтвержденный симптомный тромбоз глубоких вен нижних конечностей, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Всем больным, вошедшим в исследование, выбирали альтернативный антикоагулянт самостоятельно на основании осведомленности о достоинствах и недостатках стандартной терапии и наличия доказательной базы по новым препаратам. В исследование включали больных, поступивших в отделение сосудистой хирургии Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина в 2014 г. с инструментально верифицированным острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей. Всем больным, начиная с первых суток, назначали ривароксабан по 15 мг 2 раза в день на срок до 3 недель от начала терапии, затем переходили на однократный ежедневный прием 20 мг препарата. Срок лечения составлял 3 месяца при дистальном тромбозе, 6 месяцев при спровоцированном проксимальном венозном тромбозе с обратимыми факторами риска; длительно (более 12 месяцев) при идиопатическом, рецидивирующем ТГВ, а также венозном тромбозе, развившемся на фоне наличия необратимых факторов риска (онкологическое заболевание). Во всех наблюдениях антикоагулянтная терапия на стационарном и амбулаторном этапах лечения сочеталась с компрессией нижних конечностей эластическим трикотажем с давлением 23–32 мм рт.ст. и применением флебопротекторов: сочетание гесперидина с диосмином или монотерапия диосмином.

В исследование были включены 39 больных (21 мужчина и 18 женщин) в возрасте от 29 до 78 лет (средний возраст $54,0 \pm 4,5$ года). При первичном ультразвуковом ангиосканировании (УЗАС) у 19 (48%) больных был выявлен проксимальный тромбоз, у

20 (52 %) — дистальный. Срок от начала заболевания до госпитализации в стационар составил от 1 до 8 суток, в среднем $3,5 \pm 1,5$ суток.

Всем больным была проведена оценка на предмет наличия факторов риска развития венозных тромбозов (варикозная болезнь, посттромботическая болезнь в анамнезе, онкологические заболевания, прием оральных контрацептивов, травма или операция за 4 недели и менее до развития тромбоза, иммобилизация нижних конечностей или длительное нахождение в ограниченном пространстве, парезы и параличи нижних конечностей). После окончания постельного режима всем пациентам проведено полное обследование для выявления онкологической патологии. У 8 (20,5 %) человек впервые выявлено онкологическое заболевание. У 14 (35 %) выявлены генетические мутации, приводящие к развитию тромбофилии. У остальных пациентов 17 (44,5 %) провоцирующие факторы отмечены не были, и тромбоз расценивался как идиопатический.

После окончания стационарного этапа лечения, продолжительность которого составила 7–10 суток (в среднем 8 ± 1 суток), больные продолжили антикоагулянтную терапию ривароксабаном в амбулаторном режиме под наблюдением ангиолога или хирурга поликлиники, в том числе и пациенты с выявленным онкологическим заболеванием. Больные наблюдались в течение 3–6 месяцев от начала заболевания. Дизайн исследования подразумевал визиты пациентов каждые 2 недели в первый месяц, затем через каждые 3 месяца от начала лечения. В первый месяц проводилось физикальное обследование для выявления клинических признаков ретромбоза, легочной эмболии и геморрагических осложнений. При осмотре, через 3 и 6 месяцев от начала терапии, проводилось УЗАС вен нижних конечностей.

Конечными точками эффективности были:

- 1) развитие клинических признаков легочной эмболии,
- 2) инструментально подтвержденный рецидив или нарастание венозного тромбоза

Конечными точками безопасности — геморрагические осложнения.

Геморрагические осложнения были разделены на три группы:

Большие: кровотечения, потребовавшие гемотрансфузии или локализующиеся в анатомически значимых областях: полости черепа, спинномозговом канале, суставной полости, перикарде, ретроперитонеальном пространстве, внутримышечное с развитием компартмен-синдрома, внутриглазное, или приведшее к летальному исходу.

Значимые: кровотечения, не соответствующие критериям «большого», но потребовавшие медицинского вмешательства для достижения гемостаза или временной приостановки антикоагулянтной терапии.

Малые: любые кровотечения или кровоизлияния в мягкие ткани, не соответствующие критериям «большого» и «значимого», не потребовавшие обращения к врачу и приостановки антикоагулянтной терапии.

Через 3 месяца под наблюдением оставались все 39 пациентов, что указывает на высокую приверженность к терапии, из которых 11 больных с дистальной локализацией венозного тромбоза и обратимыми факторами риска завершили курс антикоагулянтной терапии. Геморрагических осложнений в этой группе пациентов отмечено не было. В течение 6 месяцев под наблюдением находились 24 (86 %) человека. За период наблюдения не было зафиксировано рецидива или прогрессирования венозного тромбоза, а также развития легочной эмболии.

Развитие геморрагических осложнений в этой группе было выявлено у 3 (12,5 %) больных, все они были малые, значимых и больших кровотечений не было. Приостановки антикоагулянтной терапии, даже временной, не потребовалось. Все наблюдаемые пациенты принимали ривароксабан по предложенной схеме, не было ни одного пациента, досрочно прекратившего прием препарата. Таким образом, применение ривароксабана один раз в сутки обеспечило не только лучшую приверженность к лечению, но и снижение риска развития кровотечений.

Полученные нами данные в общем согласуются с результатами рандомизированного исследования EINSTEIN DVT, посвященного сравнению эффективности и безопасности терапии венозного тромбоза препаратом ривароксабан и эноксапарин+антагонисты витамина К [EINSTEIN Investigators, 2010].

По сравнению со стандартной терапией антагонистами витамина К, важно отметить несколько отличий. Во-первых, ривароксабан возможно применять с первого дня терапии венозного тромбоза, нет необходимости назначать нефракционированный гепарин или низкомолекулярный гепарины, в ряде случаев с дистальными тромбозами сроком возникновения более 7 дней, возможно отказаться от госпитализации таких пациентов в стационар и рекомендовать амбулаторный прием ривароксабана под контролем ангиолога или хирурга поликлиники. Во-вторых, применение нового перорального антикоагулянта не требует индивидуального подбора дозы, коррекции дозы в соответствии с диетическими предпочтениями и параллельным приемом других лекарственных средств. Поэтому нет необходимости в регулярном лабораторном мониторинге, по-

стоянном подборе дозы препарата в случаях высоких колебаний МНО в анализах пациента, что особенно удобно для жителей, отдаленных от центральных районных больниц.

Таким образом, полученные результаты подтверждают эффективность, безопасность, удобство применения препарата ривароксабан, начиная с первого дня терапии венозного тромбоза, высокую приверженность к терапии препаратом, являющимся современной альтернативой стандартной антикоагулянтной терапии.



Список литературы

1. Бокерия Л.А., Михайличенко М.В., Коваленко В.И. Методы профилактики тромбоза глубоких вен после операций по поводу варикозной болезни вен нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия* том. 20 № 2 2014; 53–54.
2. Кузьмин А.В., Богданова Л.А. Организация профилактики венозных тромбозомболических осложнений с использованием клинической информационной системы ДОКА+ в региональной клинической больнице. *Флебология* том 6 № 3 2014; 6–9.
3. Кривоцеков Е.П., Дмитриева И.А., Губанова Т.А. Флебологическая помощь больным с осложненными формами хронической венозной недостаточности на амбулаторном этапе. *Флебология* № 2 том 8 2014; 117–118.
4. Кривоцеков Е.П., Романов В.Е., Дмитриева И.А. Консервативное лечение осложненных форм хронической венозной недостаточности на фоне сахарного диабета. *Флебология* № 2 том 8 2014; 118.
5. Кривоцеков Е.П., Дмитриева И.А., Алексеев А.В., Мельник Н.В. Хирургическое лечение больных с осложненными формами варикозной болезни нижних конечностей в условиях ангиологического дневного стационара. *Вестник всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии* № 3 2013; 94–99.
6. Савельев В.С., Кириенко А.И., Золотухин И.А., Андрияшкин В.В. Профилактика послеоперационных венозных тромбозомболических осложнений в российских стационарах. *Флебология* № 3 2010; 3–8.
7. Савельев В.С., Чазов Е.И., Гусев Е.И., Кириенко А.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений. *Флебология* 2010; 5–6.
8. Шилова А.Н., Карпенко А.А., Кармодорова Н.А., Старосоцкая М.В., Клеванец Ю.Е. Особенности терапии ТЭЛА при гематогенной тромбофилии. *Ангиология и сосудистая хирургия* том. 19 № 3 2013; 71–73.
9. Angelli G. Current issues in anticoagulation. *Patophysiol. Haemost. Tromb.* 2005; 2–9.
10. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *Engl Med* 2010; 2499–2510.
11. Dmitrieva I, Krivoshchekov E. Flebological help patients with complicated forms of chronic venous insufficiency. 24 Conference of the European Wound Management Association EWMA 2014 Madrid Spain Espana 2014; 360.
12. Guyatt G.H., Akl E.A., Crowther M., Gutterman D.D., Schunemann H.J. American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 7–47.
13. Naess LA., Christiansen S.C., Romundstad P., Cannegieter S.C., Rosendaal F.R., Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *Thromb Haemost* 2007; 692–699.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

ТРОМБОЗ ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Синонимы: Глубокий венозный тромбоз. Острый тромбоз глубоких вен. Флебит глубоких вен. Тромбофлебит глубоких вен. Острая венозная недостаточность нижних конечностей.

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей — формирование одного или нескольких тромбов в пределах глубоких вен нижних конечностей или таза, сопровождаемое воспалением сосудистой стенки. Может осложняться нарушением венозного оттока и трофическими расстройствами нижних конечностей, флегмоной бедра или голени, а также ТЭЛА. **Флеботромбоз** — первичный тромбоз вен нижних конечностей, характеризующийся непрочной фиксацией тромба к стенке вены. **Тромбофлебит** — вторичный тромбоз, обусловленный воспалением внутренней оболочки вены (эндофлебит). Тромб прочно фиксирован к стенке сосуда, поэтому ТЭЛА при тромбофлебите происходит реже, чем при флеботромбозе.

Частота. В развитых странах -1:1 000 населения, чаще у лиц старше 40 лет.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- Глубокий венозный тромбоз (подтверждённый флебографией) имеет классические клинические проявления лишь в 50% случаев
- Первым проявлением заболевания у многих заболевших может быть ТЭЛА
- Жалобы: чувство тяжести в ногах, распирающие боли, стойкий отёк голени или всей конечности
- Острый тромбофлебит: увеличение температуры тела до 39°C и выше
- Местные изменения
- Симптом Пратта: кожа становится глянцевой, чётко выступает рисунок подкожных вен
- Симптом Пайра: распространение боли по внутренней плоскости стопы, голени или бедра
- Симптом Хоманса: боль в голени при тыльном сгибании стопы
- Симптом Ловенберга: боль при сдавлении голени манжетой аппарата для измерения АД при величине 80—100 мм рт.ст., в то время как сдавление здоровой голени до 150—180 мм рт.ст. не вызывает неприятных ощущений
- На ощупь больная конечность холоднее здоровой
- При тромбозе вен таза наблюдают лёгкие перитонеальные симптомы и иногда динамическую кишечную непроходимость.

МКБ-10. 180 Флебит и тромбофлебит

Правила оформления статьи для журнала «Архивъ внутренней медицины»

Уважаемые авторы! Руководство и редакция журнала «Архивъ внутренней медицины» благодарят вас за сотрудничество. Напоминаем вам, что согласно требованиям, предъявляемым к изданиям, входящим в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, при направлении статьи в редакцию журнала «Архивъ внутренней медицины» необходимо строго соблюдать следующие правила:

1. Каждая статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором была выполнена работа.
2. Статья должна быть напечатана **на русском языке**, шрифтом Times New Roman, кегль 14, через 2 интервала с шириной полей 2,5 см. В редакцию необходимо присылать 2 экземпляра статьи (в печатном и электронном виде).
3. Размер оригинальных статей, включая рисунки, таблицы, схемы, литературу, резюме и ключевые слова, учитывая кегль 14 через 2 интервала, не должен превышать 15 страниц, обзора — 20 страниц.
4. Титульный лист должен содержать: 1) **инициалы и фамилию автора (-ов)**; 2) **название статьи**; 3) **полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории)**, в котором выполнена работа, город, страну. Фамилии иностранных авторов следует писать в оригинальной транскрипции. Статья должна быть подписана всеми авторами. Кроме того, согласно новым требованиям ВАК, для публикации в журнале и размещения на сайте издательства просьба представлять **на отдельном листе сведения о каждом авторе**: 1) фамилию, имя и отчество; 2) должность, ученую степень, ученое звание; 3) полный почтовый служебный адрес (с шестизначным почтовым индексом) и e-mail; 4) номер служебного телефона и факса. Также следует отметить автора (-ов), ответственного за переписку с редакцией.
5. Название статьи должно быть сформулировано по возможности **информативно и емко, но кратко и без сокращений**.
6. В выходных данных указываются: а) название работы; б) инициалы и фамилия автора (-ов); в) название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнена работа; г) город; д) страна.
7. Необходимо придерживаться следующего плана написания статьи с выделением каждого пункта в раздел (за исключением обзоров, лекций, кратких сообщений):
 - а) **краткое введение** с указанием целей и задач данного исследования;
 - б) **раздел «Материалы и методы»** должен содержать сведения о методах исследования, достаточные для их воспроизведения, однако не следует подробно описывать известные методы, опубликованные ранее. В этом случае достаточно дать ссылку на соответствующий источник литературы. Однако модификации известных методик, разработанные автором (-ами), нужно описать подробно. Необходимо указывать квалификацию и происхождение наиболее важных реактивов и приборов. Названия компаний и фирм-производителей следует давать в оригинальной транскрипции;
 - в) **раздел «Результаты и обсуждение»** должен быть написан кратко и логично с представлением статистической обработки результатов данного исследования;
 - г) **выводы**, резюмирующие результаты исследования;
 - д) **список литературы** в алфавитном порядке;
 - е) **резюме** на русском и английском языках, **ключевые слова** на русском и английском языках.
8. К статье должно быть приложено краткое резюме, отражающее содержание работы, размером не более 0,5 страницы машинописи, на русском и английском языках, с указанием названия статьи, фамилий всех авторов, а также ключевых слов к статье. **Таблицы** помещаются в тексте или в конце статьи. Каждая таблица должна иметь название и соответствующую ссылку на нее в тексте. В графах таблиц не должно быть пустот или непоясненных прочерков. Таблицы должны быть компактными, их шапка должна соответствовать содержанию граф. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте, обязательна их статистическая обработка и объяснение в тексте с указанием принадлежности информации к конкретной таблице. При использовании в таблице сокращений, не упомянутых в статье, или символов (*, ** и т.п.) смысл их объясняется в примечании под таблицей.
9. Все **математические формулы** должны быть тщательно выверены. В формулах необходимо различать: строчные и прописные буквы (прописные обозначаются двумя черточками снизу, строчные — двумя черточками сверху), латинские буквы подчеркиваются синим карандашом, греческие обводятся красным и расшифровываются на полях, подстрочные и надстрочные буквы обозначаются дугой снизу и сверху соответственно.
10. В тексте **не допускаются сокращения**, кроме единиц измерения, входящих в **систему единиц СИ** (кг, г, м, см, мм, л, мл, В, Вт, МА, Ки и т.п.).

11. Список литературы прилагается к статье на отдельном листе. Библиографические ссылки в тексте статьи должны даваться номерами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы, который формируется в алфавитном порядке: фамилия и инициалы автора (-ов) (сначала отечественные, затем зарубежные авторы, в транскрипции оригинала), далее:
- для статей в журналах: название статьи, название журнала, год, том, выпуск, страница;
 - для книг и сборников: название (по титульному листу), место и год издания, количество страниц;
 - для диссертаций (авторефератов): название диссертации (автореферата) дис. ... д-ра (канд.) мед. (биол.) наук, город, год. В оригинальных статьях цитируется не более 30, в передовых статьях и обзорах литературы — не более 60 источников. В монографиях указываются фамилия и инициалы авторов, полное название книги, место, год издания; в журналах, сборниках, научных трудах — фамилия автора и его инициалы, полное название статьи, на которую дается ссылка, год, том, номера страниц «от» и «до»; в сборниках дополнительно к перечисленному — место издания. В список литературы не включаются неопубликованные работы и учебники. Ответственность за правильность данных, приведенных в указателе литературы, несет автор.
12. К статье может быть приложено **минимальное количество рисунков** (не более 5) с подрисуночными подписями (сюда относятся также диаграммы и графики), необходимых для понимания текста. В тексте статьи должна быть ссылка на каждый рисунок. Микрофотографии и фотографии рентгенограмм должны быть размером 6х9 см. Рисунки должны быть четкими. Количество обозначений на рисунке должно быть сведено к минимуму, все объяснения следует давать в подрисуночной подписи. Каждый рисунок печатается на отдельной странице. На обороте рисунка карандашом проставляются его номер, фамилия автора и название статьи, обозначается верх и низ рисунка. Рисунки нумеруются отдельно от таблиц. Сначала дается общая подпись к рисунку, а затем, в примечании, расшифровка цифровых или буквенных обозначений. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение, метод окраски.
13. **Рисунки (графики, диаграммы), представленные в электронном виде, должны быть в файлах с расширением TIFF, BMP, JPEG, PPT.** При этом может использоваться любая программа, поддерживающая эти форматы.
14. Статья должна быть тщательно выверена и отредактирована автором (-ами).
15. Направление в редакцию работ, уже опубликованных или отправленных в другие журналы, не допускается.
16. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать присланные статьи. Корректуры автору (-ам) не высылаются, вся работа с ними проводится по авторскому оригиналу. Редакция имеет право направить статью экспертам в области, обсуждаемой в статье темы, для независимой (анонимной) научной экспертизы (рецензирования). Статьи, отправленные авторам для исправления, должны быть возвращены в редакцию не позднее чем через 2 (две) недели после получения. Если статья возвращена в более поздний срок, редакция оставляет за собой право изменять дату поступления статьи в печать, по своему усмотрению проводить научное редактирование и вносить правки в статью или отказать в публикации.
17. Автор (-ы), направляя статью в редакцию, поручает (-ют) редакции обнародовать произведение посредством его опубликования в печати и электронном издании. Редакция при использовании статьи вправе снабжать ее любым иллюстрированным материалом, рекламой и разрешать это делать третьим лицам.
18. Автор (-ы), направляя статью в редакцию, соглашается (-ются) с тем, что к редакции и издательству журнала переходят исключительные имущественные права на использование статьи (переданного в редакцию журнала материала, в т.ч. такие охраняемые объекты авторского права, как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т.п.), в т.ч. на воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение и тиражирование; на перевод на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала со статьей автора (-ов) в целях распространения, на доведение до всеобщего сведения. Указанные выше права автор (-ы) передает (-ют) редакции и издательству без ограничения срока их действия, на территории всех стран мира без ограничения, в т.ч. на территории Российской Федерации. Права на рукопись считаются переданными автором (-ами) редакции и издательству с момента принятия в печать.
19. За автором (-ами) сохраняется право использования опубликованного материала, его фрагментов и частей в научных и преподавательских целях.
20. Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного разрешения издательства, с обязательным указанием названия журнала, номера и года публикации.
21. Статьи, оформленные с нарушением вышеизложенных правил, публиковаться не будут.
22. Статьи следует направлять почтой по адресу: 115088, г. Москва, ул. Угрешская, д. 2, стр. 145, ООО «Синапс», редакция журнала «Архивъ внутренней медицины» (распечатка + электронный носитель) или по электронной почте: o_chernova@medarhive.ru.

Телефоны редакции: +7 (495) 777-41-17.