



*Инна Ильинична Резник, д.м.н., профессор кафедры терапии
ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия»,
председатель научно-практического общества терапевтов им. Б.П. Кушелевского
г. Екатеринбурга и Свердловской области*

Дорогие коллеги!

Заканчивается 2014-й год. Назвать его лёгким невозможно, но он, безусловно, был богат очень значимыми событиями, творчеством и серьёзным движением вперед, несмотря на все трудности. Может быть, вывезла та самая лошадь, под знаком которой и проходил этот год?

Наше региональное отделение РНМОТ, а именно научно-практическое общество терапевтов г. Екатеринбурга и Свердловской области функционировало в уходящем году очень активно. Мы уделяли внимание наиболее актуальным вопросам внутренней медицины, таким как коморбидный пациент, вопросы кардио-нефропротекции в свете новых рекомендаций, сахарный диабет на пересечении взглядов эндокринолога и кардиолога, актуальные вопросы гиполипидемической терапии и др. Наша аудитория в течение всего года собирала много врачей, и очень приятно, что интерес к ежемесячным конференциям не угасает. Это стимулирует к дальнейшей интенсивной и творческой работе. В планах на следующий год — освещение актуальных вопросов лечения пациентов на стыке разных специальностей, в частности в ближайшее время хочется обсудить тему «На приёме терапевта пациент, получающий химиотерапию».

Нас радует тесное сотрудничество нашего регионального отделения с РНМОТ. Ключевым событием уходящего года явился II съезд терапевтов Уральского Федерального округа (2–3 октября 2014 г., Екатеринбург), посвящённый 165-летию со дня рождения В.П. Образцова. Василий Парменович Образцов создал крупную терапевтическую школу; именно ему современная кардиология обязана появлением такого метода диагностики, как электрокардиография. Программа нашего съезда включала пленарное заседание, 10 научных и 9 сателлитных симпозиумов, выездное заседание президиума правления РНМОТ совместно с региональным отделением РНМОТ УрФО.

На страницах журнала «Архивъ внутренней медицины», официального печатного издания РНМОТ, публикуются статьи, интересные в первую очередь практическим врачам. Журнал получил широкое признание и был включен ВАК в Перечень ведущих рецензируемых периодических изданий. Подводя итоги уходящего года, мы понимаем, что «Архивъ внутренней медицины» стал для нас очень нужным и важным, и в очередной раз радуемся воссозданию журнала.

Поздравляем РНМОТ, «Архивъ внутренней медицины» и всех его читателей с наступающим Новым годом — замечательным и любимым всеми праздником! Здоровья вам, успехов и процветания, новых блестящих конференций и глобальных проектов на благо практического здравоохранения. Отдельно хочется пожелать успешно провести Европейский конгресс терапевтов 2015 года в Москве!





Главный редактор
Мартынов Анатолий Иванович
академик РАМН, президент РНМОТ, г. Москва

Заместитель главного редактора
Спасский Андрей Александрович
д.м.н., генеральный секретарь РНМОТ, г. Москва

Выпускающий редактор
Боровкова Наталья Юрьевна
д.м.н., г. Нижний Новгород

Научный редактор
Воевода Михаил Иванович
проф., член-корр. РАМН, г. Новосибирск

Редакционная коллегия

Бабунашвили А.М. (Москва), д.м.н., проф.
Бойцов С.А. (Москва), д.м.н., проф.
Бойченко М.Н. (Москва), д.м.н., проф.
Боровков Н.Н. (Н. Новгород), д.м.н., проф.
Вёрткин А.Л. (Москва), д.м.н., проф.
Волкова Н.И. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.
Вялов С.С. (Москва), к.м.н., доцент
Гендлин Г.Е. (Москва), д.м.н., проф.
Ильченко Л.Ю. (Москва), д.м.н., проф.
Мазуров В.И. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., член-корр. РАМН
Марцевич С.Ю. (Москва), д.м.н., проф.
Михайлов А.А. (Москва), д.м.н., доцент
Михин В.П. (Курск), д.м.н., проф.
Ойноткинова О.Ш. (Москва), д.м.н., проф., академик РАЕН
Погодина В.В. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАЕН
Семёнов В.А. (Кемерово), д.м.н., проф.
Сидоренко С.В. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.
Скотников А.С. (Москва), к.м.н.
Стаценко М.Е. (Волгоград), д.м.н., проф.
Терентьев В.П. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.
Ткачёва О.Н. (Москва), д.м.н., проф.
Фисун А.Я. (Москва), д.м.н., проф.
Хохлов А.Л. (Ярославль), 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

Арутюнов Г.П. (Москва), д.м.н., проф.
Белоусов Ю.Б. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАМН
Битцур Р. (Израиль), М.Д.
Васюк Ю.А. (Москва), д.м.н., проф.
Голиков А.П. (Москва), д.м.н., проф., академик РАМН
Кактурский Л.В. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАМН
Камышева Е.П. (Н. Новгород), д.м.н., проф., академик ЕААМН
Кеймюлин Б. (Бельгия), М.Д.
Кёллер Х.П. (Швейцария), М.Д.
Кухаж Е.И. (Польша), М.Д.
Моисеев В.С. (Москва), д.м.н., проф., академик РАМН
Мухин Н.А. (Москва), д.м.н., проф., академик РАМН и РАН
Насонов Е.Л. (Москва), д.м.н., проф., академик РАМН
Никитин Ю.П. (Новосибирск), д.м.н., проф., академик РАМН
Поляев Б.А. (Москва), д.м.н., проф.
Симоненко В.Б. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАМН
Скворцова В.И. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАМН
Сторожаков Г.И. (Москва), д.м.н., проф., академик РАМН
Туев А.В. (Пермь), д.м.н., проф.
Тюрин В.П. (Москва), д.м.н., проф.
Фарриолс Р.П. (Испания), М.Д.
Федосеев Г.Б. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., академик РАМН
Шляхто Е.В. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., член-корр. РАМН
Штройли Р. (Швейцария), М.Д.
Элте Я.В. (Нидерланды), М.Д.
Яковлев С.В. (Москва), д.м.н.

Научно-практический журнал для
работников здравоохранения
Официальное издание
Российского научного
медицинского общества
терапевтов

Включён в Перечень ведущих
рецензируемых периодических
изданий ВАК Минобрнауки РФ



www.medarhive.ru
ДЕКАБРЬ 2014

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Общество с ограниченной ответственностью «Синапс»
115088, Москва, ул. Угрешская, д. 2, стр. 145
Тел.: (495) 665-62-50
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) 665-62-50

Научные консультанты

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

Медицинский редактор

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

Ответственный редактор

Людмила Кривошеева
coeditor@medarhive.ru

Выпускающий редактор и корректура

Светлана Беляева
editor@medarhive.ru

Верстка

Виталий Котов

Отдел распространения и рекламы

Александр Мазуров
reklama@medarhive.ru



Тираж 10 000 экземпляров.
Сертифицирован Национальной тиражной службой.

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 «ЛЕДОКОЛ»

603058, Н. Новгород, ул. Шекспира, д. 10а, офис 2
+7 (831) 281-44-22
http://www.ledokol-print.ru/

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Ответственность за содержание рекламы несут компании-рекла-
модатели.

- Ⓐ авторский материал
- Ⓟ публикации на правах рекламы

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

Распространяется бесплатно.



СОДЕРЖАНИЕ

Тема дня

IX Национальный конгресс терапевтов 4

Образовательный проект
«Школы терапевтов». Итоги года 7

Оказание медицинской помощи пациентам
с хроническими гепатитами в г. Москве 8

Болезни сердца и сосудов

*М.А. Шаленкова, З.Д. Михайлова,
П.Ф. Климкин*
Уровень липокалина в крови и моче у больных
острым коронарным синдромом в зависимости
от стратегии реваскуляризации 10

*Ройтберг Г.Е., Слестникова И.Д.,
Платонова О.Е.*
Контроль эффективности гипотензивной
терапии: сопоставление офисных измерений
и показателей суточного мониторирования
артериального давления 14

Интервью

Владимир Николаевич Сапёров:
«Будущий врач должен хорошо освоить
медицинскую этику и следовать принципам
этой науки всю свою жизнь» 20

Организация здравоохранения

А.М. Назаров, Р.И. Сайфутдинов
Адаптация риск-менеджмента к клинической
практике инфаркта миокарда 26

Вопросы коморбидности

О.Б. Поселюгина
Клинические и прогностические
аспекты микроальбуминурии у жителей
города Твери 30

Ю.А. Сорокина, Л.В. Ловцова
Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы
оксида азота и сахарный диабет 2 типа
(литературный обзор) 34

Т.Е. Кузнецова, Н.Ю. Боровкова
Цистатин С в диагностике хронической
болезни почек у больных с хронической
сердечной недостаточностью в клинической
практике 38

Заболевания гепатобилиарного тракта

*Г.И. Спорожаков, Р.С. Осканова,
Л.Ю. Ильченко, С.Д. Косюра, И.Г. Федоров*
Гипоксический гепатит 42

*Я.М. Вахрушев, Н.А. Хохлачева,
Е.В. Сучкова, И.А. Пенкина*
Значение исследования физико-химических
свойств желчи в ранней диагностике
желчнокаменной болезни 48

Общее дело

Ж.В. Максимова, Д.М. Максимов
Скрининг: современный взгляд на раннюю
диагностику и профилактику хронических
неинфекционных заболеваний 52

Л.И. Дворецкий
Лихорадка неясного генеза:
«по направлению к Стилли» 58

Гематология

В.Г. Желобов, А.В. Туев, Л.А. Некрутенко
Некоторые параметры атерогенеза
у больных анемиями 66

Приём ведёт...

Контрольная работа по терапии 70

Скрижали истории

Н.Н. Боровков, Н.Ю. Боровкова
Последняя болезнь Людовика XIV 74

Dura lex sed lex

Законодательные инициативы 78

IX НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

12–14 ноября 2014 г. в Москве в международном выставочном центре «Крокус Экспо» прошёл IX Национальный конгресс терапевтов. Как и остальные мероприятия, проводимые Российским научным медицинским обществом терапевтов (РНМОТ) в 2014 г., конгресс был приурочен к 165-летию со дня рождения выдающегося отечественного клинициста и учёного В.П. Образцова. В работе конгресса приняли участие 5232 врача из 82 субъектов РФ и 33 зарубежных стран.



Организаторами конгресса выступили: Министерство здравоохранения РФ, Комитет по социальной политике Совета Федерации, Российская академия наук, Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ), Международное общество внутренней медицины (ISIM), Европейская федерация внутренней медицины (EFIM), Евразийская ассоциация терапевтов (ЕАТ), Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины Сибирского отделения РАН, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Национальное научно-практическое общество скорой медицинской помощи, Российское кардиологическое общество, Всероссийское общество неврологов, Научное общество гастроэнтерологов России, Российское общество клинических исследователей, Научное общество нефрологов России и Общество специалистов по сердечной недостаточности. Среди почётных гостей конгресса были: президент Общества врачей России, акад. РАН Е.И. Чазов, президент EFIM Ф. Бош (Нидерланды), президент Турецкого общества терапевтов С. Унал, президент Израильского общества внутренней медицины Д. Диккер, научный директор Федерации госпитальных интернистов Италии Г. Гуссони и член подкомитета молодых интернистов EFIM И. Ружа (Латвия).

Открыл работу конгресса президент РНМОТ, акад. РАН А.И. Мартынов. Участников форума приветствовали: заместитель председателя Комитета Со-

вета Федерации по социальной политике Л.В. Козлова, президент Общества врачей России, акад. РАН Е.И. Чазов, президент EFIM Ф. Бош и научный директор Федерации госпитальных интернистов Италии Г. Гуссони. В ходе церемонии открытия было проведено торжественное награждение наиболее отличившихся отечественных специалистов и учёных. Орден им. Е.М. Тареева III степени был вручён заведующему кафедрой неотложной и профилактической кардиологии, директору клиники кардиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, член-корр. РАЕН, проф. А.Л. Сыркину. Почётным знаком «За вклад в развитие науки» был отмечен директор НПО «Биотест» С.Н. Велиев. Медаль им. В.Д. Шервинского была вручена полномочному представителю РНМОТ в Приволжском ФО, заведующему кафедрой госпитальной терапии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, заслуженному врачу РФ, проф. А.П. Реброву, профессору кафедры терапии военно-медицинского факультета РМАПО, заведующему кафедрой гастроэнтерологии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ, акад. РАЕН, проф. А.В. Калинину, заведующему кафедрой пропедевтики внутренних болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, главному гастроэнтерологу Санкт-Петербурга, проф. Е.И. Ткаченко и главному терапевту и гастроэнтерологу медицинской службы Научно-технического центра межотраслевого научно-технического объединения «Гранит», заслуженному врачу и деятелю науки РФ, акад. РАМТХ, проф. В.А. Максимуму.

В программу пленарного заседания вошли доклады: «О работе Российского научного медицинского общества терапевтов» (А.И. Мартынов), «Кардиологические инновации в расширении возможностей терапии» (Е.И. Чазов), «От диспансеризации к диспансерному наблюдению взрослого населения Российской Федерации» (С.А. Бойцов), «Молекулярно-клеточные механизмы развития сердечной недостаточности как основа новых терапевтических решений» (Е.В. Шляхто), «Артериальная гипертензия: от А.Л. Мясникова до наших дней» (И.Е. Чазова) и «Национальные проекты РНМОТ: результаты и планы» (Г.П. Арутюнов).

Программа конгресса, помимо пленарного заседания, включала 38 научных и 30 сателлитных симпозиумов, 20 лекций, 5 мастер-классов, 4 школы, 3 клинических разбора, встречу экспертов, ежегодный форум «Скорая и неотложная помощь», совместные сессии РНМОТ с координационным советом по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава РФ, Евразийской ассоциацией терапевтов, Российским обществом по профилактике неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ) и Ассоциацией флебологов России, конкурс молодых учёных и рабочую встречу с руководством EFIM по подготовке XIV Европейского конгресса терапевтов, который пройдёт 14–16 октября 2015 г. в Москве.

В ходе конгресса были рассмотрены и утверждены национальные рекомендации по диспансерному наблюдению больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития, ранним маркерам некроза миокарда в диагностике острого коронарного синдрома, комплексной диагностике и лечению дисбиоза кишечника, диагностике и лечению целиакии, диагностике, лечению и профилактике рака лёгкого, лечению пневмонии при декомпенсации кровообращения, хронической болезни почек.

В рамках форума прошёл пленум Центрального совета РНМОТ, на котором были заслушаны и одобрены отчёты о работе общества в 2014 г., представленные генеральным секретарём РНМОТ, проф. А.А. Спасским, центральной контрольно-ревизионной комиссии (проф. И.Г. Гордеев), полномочных представителей РНМОТ в Северо-Западном ФО (член-корр. РАН, проф. Г.Б. Федосеев) и Южном ФО (представлен председателем Ростовского областного общества терапевтов, проф. А.И. Чесниковой). Обсуждались вопросы об обновлении сайта РНМОТ и регистрации членства (учёный секретарь РНМОТ В.А. Кокорин), об учебном центре РНМОТ (проф. А.А. Спасский), о подготовке Европейского конгресса терапевтов 2015 г. в Москве (учёный секретарь РНМОТ В.А. Кокорин). Утверждены: план мероприятий РНМОТ на следующий год, план исследований и официальных изданий РНМОТ в 2015 г. Принято



решение о посвящении всех мероприятий Общества в следующем году 140-летию со дня рождения выдающегося российского и советского терапевта М.П. Кончаловского.

14 ноября 2014 г. на IX Национальном конгрессе терапевтов в рамках работы секции молодых специалистов РНМОТ прошёл уже ставший традиционным конкурс молодых учёных. Для участия в финальном туре конкурса авторитетным жюри были отобраны 20 работ для стендовой сессии и 12 работ для устного представления. Участники конкурса представляли 18 городов РФ, а также Украину и Узбекистан. В состав конкурсной комиссии вошли: президент РНМОТ, акад. РАН А.И. Мартынов, член подкомитета молодых интернистов EFIM И. Ружа (Латвия), полномочный представитель РНМОТ в Южном ФО, проф. В.П. Терентьев, заслуженный деятель науки РФ, проф. В.С. Задионченко, профессор кафедры госпитальной терапии Нижегородской государственной медицинской академии Н.Ю. Боровкова, главный терапевт министерства здравоохранения Республики Мордовия Т.А. Куняева и учёный секретарь РНМОТ В.А. Кокорин. Главный приз — грант на участие в Европейской школе по внутренней медицине, которая пройдет с 25 по 31 января 2015 г. в Риге (Латвия) — получил В.С. Чулков (Челябинск), представивший работу «Прогнозирование осложнений и неблагоприятных исходов беременности у женщин с артериальной гипертензией». Второе место заняла Н.Е. Булгакова (Ставрополь) с работой «Полиморфизм генов фактора VII и фибриногена В у больных неклапанной фибрилляцией предсердий с низким риском тромбоэмболических осложнений». Приз за 3 место получила работа П.С. Дыдыкиной и соавт. (Москва) «Влияние терапии моноклональными антителами к RANK-лиганду на костную ткань при ревматоидном артрите у постменопаузальных женщин с остеопорозом». Лучшим постерным докладом была признана работа А.Р. Навасардяна и соавт. (Москва) «Оценка динамики приёма новых оральных антикоагулянтов пациентами с фибрилляцией предсердий за последние 2 года согласно данным регистра ПРОФИЛЬ». Все участники конкурса получили дипломы и ценные подарки.

Ⓐ



ОФИЦИАЛЬНОЕ ИЗДАНИЕ РОССИЙСКОГО НАУЧНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБЩЕСТВА ТЕРАПЕВТОВ

Российское научное
медицинское общество терапевтов РНМОТ



Архивъ
внутренней
медицины

ЖУРНАЛ «АРХИВЪ ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЫ»

- Включён в Перечень ведущих периодических изданий ВАК
- Тираж 10 000 экземпляров, подтверждён Национальной тиражной комиссией
- Периодичность — 6 раз в год
- Покрытие — более 50 городов России
- Только самая нужная информация для врачей
- Интерактивный формат
- Мейнстримы лекарственной терапии
- Мировой опыт в свете российской действительности
- Юридическая поддержка врачей
- Конкурсы научных трудов с ценными призами



Школы
для врачей

Репринты,
переводы



Тематические
спецвыпуски

Гастроэнтерология
Неврология
Ревматология
Гинекология
Онкология



Активное
участие
в центральных
и выездных
мероприятиях



Спецпроекты
под эгидой
opinion-лидеров:

рекомендации,
брошюры, книги,
каталоги продукции
компаний, памятки
для пациентов
и многое другое

С уважением
к традициям.
В ногу со временем

ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПРОЕКТ «ШКОЛЫ ТЕРАПЕВТОВ». ИТОГИ ГОДА

В 2014 году «Архивъ внутренней медицины» продолжил реализацию научно-образовательного проекта «Школы терапевтов». Эти уже ставшие традиционными и вызывающими растущий интерес медицинского сообщества встречи, которые проводятся журналом почти два года, были включены в пилотный проект Министерства здравоохранения Российской Федерации по внедрению непрерывного медицинского образования.



Медицина, пожалуй, как ни одна другая отрасль, требует постоянного обновления знаний, совершенствования навыков, обмена опытом. Именно эти цели ставит «Архивъ внутренней медицины» — и выпуская журналы, и проводя школы терапевтов. Справедливости ради нужно отметить, что несмотря на официальное название, постоянными участниками этих встреч являются и специалисты других медицинских специальностей, и те, кто только осваивает врачебную науку, — студенты.

В уходящем году журналом «Архивъ внутренней медицины» было проведено 58 образовательных мероприятий в 27 городах по всей России, в работе которых приняли участие более 6000 врачей разных специальностей. В рамках школ около 500 врачей проходили обучение как участники пилотного

проекта по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.

Чем объясняется такой интерес к школам, проводимым «Архивом внутренней медицины»? Во-первых, тематикой. В школах затрагиваются актуальные для практикующих врачей вопросы ревматологии, гастроэнтерологии, кардиологии, инфекционных заболеваний. В программы включены вопросы рациональной антибиотикотерапии, ведения коморбидных пациентов, психосоматических расстройств. Особый интерес врачей вызвала школа, посвященная вопросам нефрологии. Во-вторых, составом лекторов. С докладами и клиническими разборами на школах, организуемых журналом «Архивъ внутренней медицины», выступают научные сотрудники ведущих научных, лечебных и учебных учреждений страны, руководители и члены Российского научного медицинского общества терапевтов. В работе многих школ приняли участие лекторы региональных вузов. Нельзя не отметить, что в 2014 году практически к каждой школе были подготовлены методические материалы, к созданию которых привлекались специалисты профильных кафедр ведущих российских вузов.

В 2015 году образовательный проект журнала «Архивъ внутренней медицины» получит новое развитие! С программой мероприятий вы сможете ознакомиться на нашем сайте www.medarhive.ru. До новых встреч!

Ⓐ



ОКАЗАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ В Г. МОСКВЕ

Хронические вирусные гепатиты В и С в течение многих лет сохраняют высокую актуальность в качестве проблемы всемирного здравоохранения в целом и российского здравоохранения в частности. Специализированная помощь пациентам с хроническими гепатитами в г. Москве оказывается в Консультативно-диагностическом центре Инфекционной клинической больницы № 1 (КДЦ ИКБ № 1).

Хронические вирусные гепатиты В и С относятся к категории так называемых социально-значимых заболеваний в силу ряда причин [2]. Во-первых, они имеют инфекционную природу и, следовательно, представляют собой потенциальную угрозу эпидемиологической безопасности населения. Кроме того, вирусные гепатиты нередко поражают трудоспособное население, имеют хроническое течение и в силу этого могут приводить к инвалидизации пациентов и сокращать продолжительность их жизни [6].

С учётом актуальности проблемы, Департамент здравоохранения г. Москвы в течение многих лет предпринимает шаги по организации и оптимизации медицинской помощи пациентам, страдающим хроническими вирусными гепатитами. Поскольку в рамках продолжающейся реформы системы здравоохранения расширяется спектр нозологий, в работе с которыми на различных этапах участвует терапевтическая служба города, представляется целесообразным и своевременным познакомить врачей-терапевтов с ключевыми положениями по оказанию медицинской помощи пациентам с хроническими гепатитами.

В настоящее время порядок оказания медицинской помощи взрослым больным вирусными гепатитами В и С определяется приказом Департамента здравоохранения г. Москвы № 844 от 09.09.2011 «О реорганизации структурных подразделений амбулаторно-поликлинической службы Инфекционной клинической больницы № 1 путём объединения в единый Консультативно-диагностический центр». Согласно этому приказу, специализированная помощь пациентам с хроническими гепатитами в г. Москве оказывается в КДЦ ИКБ № 1 (телефон регистратуры (495) 942-40-63). К специалистам КДЦ ИКБ № 1 пациент может обратиться как самостоятельно, так и по направлению врачей-инфекционистов или терапевтов амбулаторно-поликлинических учреждений первого и второго уровней, подведомственных Департаменту здравоохранения г. Москвы.

В структуру КДЦ ИКБ № 1 входит ряд подразделений (рис. 1). Наиболее крупным из них является отделение вирусных гепатитов, вирусных инфекций и паразитологии, специалисты которого осуществляют амбулаторный приём пациентов с вирусными инфекциями (преимущественно хроническими гепатитами В и С) и паразитарными заболеваниями. Имеется также дневной стационар, кабинет эндоскопии, отделения вакцинопрофилактики и исследования новых лекарственных препаратов, а также ПЦР-лаборатория. КДЦ ИКБ № 1

тесно сотрудничает со стационарными отделениями больницы соответствующего профиля, что позволяет обеспечить своевременную помощь и больным, нуждающимся в стационарном лечении (в применении к гепатитам — это острые формы, обострение хронических гепатитов и декомпенсация цирроза печени).

В КДЦ приём ведут 14 врачей-специалистов, из них 2 являются докторами медицинских наук и профессорами, 4 — кандидатами медицинских наук, 10 докторов имеют высшую квалификационную категорию.

В соответствии с нормативными документами Департамента здравоохранения г. Москвы основными функциями КДЦ ИКБ № 1 являются:

- консультативная и лечебная помощь больным по вирусным гепатитам и другим вирусным инфекциям [3];
- ведение больных льготных категорий с хроническими вирусными гепатитами с использованием федерального регистра льготников [4];
- ведение регистра больных с хроническими вирусными гепатитами по г. Москве [5];
- участие в международных клинических исследованиях новых лекарственных препаратов.

Ежегодно в КДЦ ИКБ № 1 за консультативной помощью обращается около 5000 больных с хроническими гепатитами В и С.

Таким образом, в Москве в течение многих лет функционирует Консультативно-диагностический центр, специализирующийся на проблемах хронических вирусных гепатитов и располагающий достаточными материально-техническими и кадровыми ресурсами для обеспечения полноценной работы с пациентами. Анализ работы центра позволяет во многом охарактеризовать ситуацию по данной нозологии в городе на сегодняшний день. Прежде всего, установлено, что



Рисунок 1. Структура КДЦ ИКБ № 1

чаще всего за консультативной помощью обращаются лица молодого трудоспособного возраста (> 70%). Преобладающей патологией является хронический гепатит С (более 80% обращений) (рис. 2), а наиболее распространёнными генотипами — 1b и 3a. Полученные нами данные свидетельствуют о равномерном преобладании в Москве генотипов 1b и 3a (56,4 и 55,7% соответственно). При этом можно с уверенностью говорить о достоверном отражении картины в популяции целом, учитывая большое количество исследованных образцов крови (более 70 000). Эти результаты могут быть положены в основу экономических расчётов, связанных с затратами на лекарственное обеспечение больных с хроническим гепатитом С в регионе, т.к. известно, что информация о генотипах вируса гепатита С является ключевой для выбора терапевтической схемы [4].

Тщательное изучение возможных путей передачи свидетельствует о том, что сегодня хронический гепатит С не является «болезнью наркоманов». Предполагаемым источником инфицирования у трети пациентов были различные инвазивные манипуляции, в том числе — стоматологические и оперативные вмешательства, что позволяет говорить о необходимости усиления профилактических мероприятий и санитарно-эпидемиологического контроля в учреждениях соответствующего профиля.

Проведённый анализ уникальных по многочисленности морфологических исследований (более 7000), повторённых нередко в динамике наблюдений за пациентами, характеризует хронический гепатит С как медленно прогрессирующий процесс, который у большинства пациентов позволяет не торопиться с проведением противовирусного лечения. При хроническом гепатит С отмечается медленное, прогрессирующее течение, в том числе при неэффективной противовирусной терапии. Пациенты с тяжёлым фиброзом/циррозом печени составляют не более 10% общего числа больных с хроническим гепатитом С, а доля пациентов с признаками прогрессии — около 30% (F2–F4) (рис. 3). Эти данные позволяют судить об объёме пациентов, которые сегодня остро нуждаются в противовирусном лечении.

До настоящего времени не существует эффективных специфических мер профилактики гепатита С; поиск вакцины против этого заболевания пока не увенчался успехом. Поэтому эффективная противовирусная терапия остаётся актуальной и с точки зрения пресечения распространения заболевания. За последнее десятилетие в этой области достигнуты немалые успехи: с 2003 г. — в оптимизации терапии, а с 2011 г. — в использовании принципиально новых схем лечения, которые включают в себя препараты прямого противовирусного действия.

Опыт работы КДЦ в организации обеспечения лечения больных с хроническими вирусными гепатитами в рамках национального приоритетного проекта «Здоровье» и в рамках ДЛО свидетельствует о возможностях реализации больших региональных и федеральных программ в крупных специализированных центрах. Кроме того, в таких центрах формируется

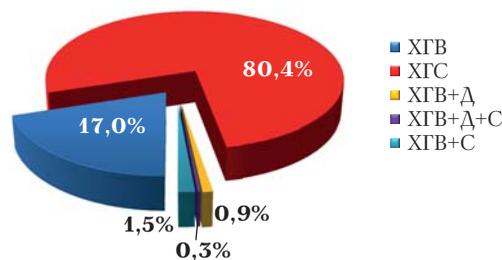


Рисунок 2. Распределение диагнозов (n = 71 236)

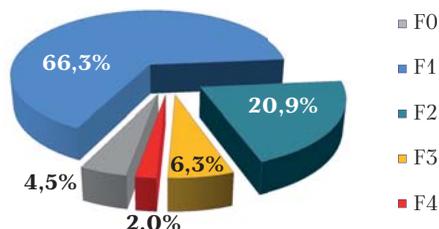


Рисунок 3. Соотношение различных стадий фиброза у пациентов с ХГС (морфологическое исследование, шкала METAVIR, n = 7 555)

обширная база данных по пациентам с хроническими вирусными гепатитами, что позволяет быстро и качественно производить набор любых категорий больных в различные клинические исследования новейших и современных противовирусных препаратов. Наконец, при работе с больными, страдающими хроническими вирусными гепатитами, важнейшее значение имеет соблюдение порядка оказания медицинской помощи больным, поскольку это способствует своевременному выявлению и корректному учёту этой категории пациентов с последующим реальным планированием расходов на оказание им медицинской помощи.

Ⓐ

Список литературы

- Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Климова Е.А. и др. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, 2014.
- Постановления Правительства Российской Федерации № 715 от 01.12.2004 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих».
- Приказ Департамента здравоохранения города Москвы № 844 от 09.09.2011 «О реорганизации структурных подразделений амбулаторно-поликлинической службы Инфекционной клинической больницы № 1 путём объединения в единый консультативно-диагностический центр».
- Приказ Руководителя Департамента здравоохранения г. Москвы от 23.01.2007 № 35 «О внесении дополнений в приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 20.12.2005 № 489 «О порядке обеспечения отдельных категорий больных дорогостоящими лекарственными препаратами и изделиями медицинского назначения»».
- Распоряжение Департамента здравоохранения № 106-р от 08.02.2007 «О дополнительных мерах по совершенствованию обеспечения дорогостоящими противовирусными препаратами льготной категории больных с хроническими гепатитами В и С».
- Lai L.C., Lok A.S.F. Роль новых методов лечения гепатита С в разных регионах мира // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. 2014. Т. 7, № 3. С. 203–208.

М.А. Шаленкова, З.Д. Михайлова, П.Ф. Климкин *

ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38», г. Нижний Новгород

УРОВЕНЬ ЛИПОКАЛИНА В КРОВИ И МОЧЕ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТРАТЕГИИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ

Резюме

Исследовано содержание липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL) в крови (s-NGAL) и моче (u-NGAL) у 113 больных ОКС в зависимости от стратегии ревазуляризации. 39 больным ОКС проведено ЧКВ, 41 пациенту с ИМпСТ выполнена ТЛТ. Получены более высокие уровни s-NGAL и u-NGAL у больных с ГЗС КА по сравнению с пациентами без ГЗС. Содержание s-NGAL и u-NGAL при ИМпСТ было выше у больных с неэффективной, чем при эффективной ТЛТ и у больных с противопоказаниями к ней. Уровни как s-NGAL, так и u-NGAL были более высокими у лиц ИМпСТ с фармакоинвазивной стратегией по сравнению с использованием только одного метода ревазуляризации.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, NGAL, чрескожное коронарное вмешательство, тромболитическая терапия.

Abstract

S-NGAL and u-NGAL content was examined for 113 acute coronary syndrome (ACS) patients, depending on revascularization strategy. 39 (66,1%) ACS patients had transcatheter coronary treatment (TCT), 41 myocardial infarction (MI) patients with ST segment rise (MI-STR) had thrombolytic therapy (TLT). Higher s-NGAL and u-NGAL levels were obtained for patients with haemodynamically meaningful stenoses (HMS) of coronary arteries (CA) as compared with patients not having HMS. S-NGAL and u-NGAL content for MI-STR patients was higher for patients receiving non-effective, rather than effective TLT, and for patients with contraindications to TLT. Both s-NGAL and u-NGAL levels were higher for MI-STR patients to whom pharmacoinvasive strategy was applied, as compared to using only one revascularization method.

Key words: acute coronary syndrome, NGAL, transcatheter coronary treatment, thrombolytic therapy.

ГЗС — гемодинамически значимые стенозы, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбпСТ — ИМ без подъёма сегмента ST, ИМпСТ — ИМ с подъёмом сегмента ST, КА — коронарные артерии, КШ — коронарное шунтирование, НС — нестабильная стенокардия, ОКС — острый коронарный синдром, СКГ — селективная коронарография, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Уже более 50 лет основные позиции в росте смертности от ССЗ принадлежат ишемической болезни сердца, в первую очередь её острым формам [2]. На сегодняшний день эндоваскулярные (ЧКВ, в т.ч. со стентированием) методы лечения являются ведущими в лечении ОКС. В ряде ситуаций, в связи с невозможностью проведения инвазивного вмешательства, в качестве метода реперфузии у больных ИМпСТ на первое место выходит ТЛТ. При этом раннее использование одного из методов восстановления коронарного кровотока, особенно у лиц высокого риска, не только обеспечивает более выраженное ограничение очага некроза, но и улучшает прогноз при ОКС [3].

NGAL известен как наиболее перспективный биомаркер острого повреждения почек [7], но в то же время он может рассматриваться в качестве маркера ряда ССЗ [1]. В эксперименте были обнаружены активный синтез NGAL в атеросклеротических бляшках и индукция его массового синтеза в КА при

коротком гипоксическом стрессе [5]. По данным некоторых авторов, NGAL участвует в процессах свёртывания, активизирующихся в нестабильной атеросклеротической бляшке, приводящих к последующей тромботической окклюзии КА [6]. При этом представляется важным исследование уровня NGAL как в крови, так и моче у больных ОКС в зависимости от выбранной стратегии и эффективности лечения [4].

Цель исследования: оценить уровень NGAL в крови и моче у больных ИМ и НС в зависимости от стратегии ревазуляризации.

Материалы и методы

В исследование включили 113 больных ОКС (81 мужчина и 32 женщины). У 30 (26,5%) пациентов (средний возраст — $59,3 \pm 9$ лет) в период госпитализа-

* Контакты. E-mail: climckin2009@yandex.ru. Телефон: (920) 058-49-86

ции диагностирована НС, у 83 (73,5%) (средний возраст $59,6 \pm 10$ лет) — ИМ, в том числе ИМпСТ — у 59 (71,1%), ИМбпСТ — у 24 (28,9%) больных.

Диагноз ИМ и НС устанавливали в соответствии с Национальными рекомендациями [3]. Обследование и лечение больных проводили в соответствии с действующими рекомендациями.

СКГ в период госпитализации (в среднем на 5 суток) была выполнена 59 (52,2%) из 113 больных ОКС: 44 (74,6%) — в остром, 15 (25,4%) — подостром периоде заболевания. При этом 39 (66,1%) больным было проведено ЧКВ (коронарная баллонная ангиопластика и/или стентирование) (28 (71,8%) пациентам — в остром, 11 (28,2%) — подостром периоде); 10 (16,9%) — рекомендовано проведение КШ. Анализ данных СКГ проводился в соответствии с Европейскими рекомендациями по реваскуляризации миокарда (2010). ГЗС КА считали стеноз более 50%.

Части (n = 41) пациентов с ИМпСТ проведена ТЛТ. Оценку эффективности ТЛТ осуществляли в соответствии с Национальными рекомендациями. ТЛТ у 10 (24,3%) больных проведена в первые 2 ч, 27 (65,9%) — в сроки от 2 до 6 ч и 4 (9,8%) — от 6 до 12 ч от момента появления симптомов. Для ТЛТ использовали: проурокиназу (пууролазу) — у 19 (46,3%), альтеплазу (актилизе) — у 13 (31,7%), тенектеплазу (метализе) — у 8 (19,5%) и у 1 (2,5%) — фортеплазе (фортелизин).

У всех пациентов в 1–3 день госпитализации определяли содержание s-NGAL и u-NGAL (нг/мл) иммуноферментным методом (Human Lipocalin-2/NGAL Quantikine ELISA, R&D Systems (США)). В эти же сроки в крови определяли концентрацию N-концевого фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP) (пг/мл) методом твердофазного иммуноферментного анализа «Вектор-Бест» (Новосибирск).

В зависимости от применённой стратегии ведения в 1–3 сутки госпитализации больных с ИМпСТ (n = 59) разделили на четыре группы: 1-я группа — ТЛТ в сочетании с ЧКВ (n = 19); 2-я группа — только ТЛТ (ТЛТ без ЧКВ и ТЛТ с ЧКВ, выполненным в подостром периоде) (n = 22); 3-я группа — только ЧКВ, выполненное в остром периоде (n = 3); 4-я группа — без ТЛТ или ЧКВ (n = 15).

В исследование не включали лиц старше 75 лет, а также имеющих хроническую сердечную недостаточность IIБ–III стадии; выраженную дыхательную и/или почечную и/или печёночную недостаточность; сахарный диабет с наличием тяжёлых осложнений; острое инфекционное заболевание; анемию; онко-и/или психические заболевания. Кроме этого, из работы исключали больных, не подписавших информированного согласия на участие в исследовании.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием специализированного пакета прикладных программ SPSS 17.0. Для сравнения количественных данных использовался U-тест Манна–Уитни. Для сравнения качественных данных использовался точный критерий Фишера. Оценку силы связи между признаками проводили с помощью рангового коэффициента корреляции (R) Спирмена. Результаты представлены в виде медианы (Me) и квартилей (P_{25} ; P_{75}), в %. При приближенно нормальном распределении данные представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения ($\pm SD$). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведён сравнительный анализ результатов СКГ у пациентов с разными формами ОКС. Как видно из *табл. 1*, пациенты с ОКС чаще имели правый тип кровотока. При ИМ правый тип выявляли чаще, чем у больных НС. В то же время левый тип был выявлен только у пациентов НС, и у них же чаще диагностировали сбалансированный тип коронарного кровотока. При ИМ по сравнению с НС достоверно чаще выявляли ГЗС КА. По количеству поражённых сосудов значимых различий в группах НС и ИМ не выявлено.

Проанализированы уровни u-NGAL, s-NGAL и NT-proBNP у больных НС и ИМ в зависимости от степени поражения КА (*табл. 2*). У больных с ГЗС как при ИМ, так и при НС значения u-NGAL, s-NGAL и NT-proBNP были выше по сравнению с пациентами без ГЗС ($p > 0,05$). Следует отметить, что больные НС с ГЗС имели более высокие значения NGAL как в крови, так и моче по сравнению с пациентами с ИМ. Me NT-proBNP у пациентов ИМ была выше, чем при НС независимо от степени поражения КА.

Таблица 1. Результаты СКГ

Параметры коронарного русла		ОКС, n = 59		p
		НС (n = 14), абс./%	ИМ (n = 45), абс./%	
Тип кровотока	правый	9/64,3	43/95,6	0,006
	левый	2/14,3	-	-
	сбалансированный	3/21,4	2/4,4	0,08
ГЗС *		8/57,1	42/93,3	0,004
Нет ГЗС		6/42,9	3/6,7	
Количество поражённых сосудов у 1 пациента	1	2/14,3	18/40,0	0,11
	2	3/21,4	15/33,3	0,52
	3	3/21,4	9/20,0	1,0

Примечание: * — ГЗС — гемодинамически значимый стеноз 1 и более сосудов.

41 (69,5%) больному из 59 с ИМпСТ проведена ТЛТ. 18 (30,5%) пациентам ТЛТ не проводили ввиду поздней доставки в стационар (время от начала болевого приступа до вызова бригады скорой помощи > 12 ч). 26 (63,4%) больным ТЛТ выполнена на догоспитальном и 15 (36,6%) — госпитальном этапе. У 27 (65,8%) больных ТЛТ привела к восстановлению кровотока по подсудимой артерии. У 14 (34,2%) пациентов ТЛТ была неэффективной. У 2 больных после проведения ТЛТ были минимальные кровотечения (из мест пункции сосудов) по критериям группы ТИМІ.

У больных ИМпСТ значения u-NGAL и NT-proBNP [6,81 (1,8; 30,8) и 696,55 (381,15; 1290,8)] были выше, чем при ИМбпСТ [2,48 (1,64; 5,73) и 470,06 (115,45; 814,54)], $p = 0,024$ и $p = 0,093$ соответственно. Однако, уровень s-NGAL, напротив, был более высоким у пациентов с ИМбпСТ [225,4 (127,8; 276,0)] по сравнению с ИМпСТ [209,2 (146,79; 489,48)] ($p = 0,442$).

Проанализированы уровни u-NGAL, s-NGAL и NT-proBNP у больных ИМпСТ в зависимости от проведения ТЛТ и её эффективности (табл. 3). Установлено, что у больных ИМпСТ, у которых при проведении ТЛТ не была достигнута реперфузия, уровни u-NGAL ($p = 0,145$), s-NGAL ($p = 0,201$) и NT-proBNP ($p = 0,048$) были почти в 2 раза выше, чем у лиц с успешной ТЛТ. Величина изучаемых маркёров так-

же преобладала у пациентов с неэффективной ТЛТ по сравнению с больными ИМпСТ, которым ТЛТ не проводилась в связи с поздней госпитализацией.

24 (58,5%) из 59 больных ИМпСТ СКГ проведена после ТЛТ (на $1,14 \pm 0,62$ сут). При этом 21 (51,2%) пациенту (19 — в остром, 2 — подостром периоде заболевания) в день проведения СКГ выполнено ЧКВ, а 3 (7,3%) — рекомендовано проведение КШ в плановом порядке.

Проанализированы уровни u-NGAL, s-NGAL и NT-proBNP у больных ИМпСТ в 1–3 сутки госпитализации в зависимости от способа реваскуляризации (табл. 4). У больных ИМпСТ, которым была выполнена ТЛТ в сочетании с ЧКВ, уровни u-NGAL и s-NGAL были выше по сравнению с пациентами с другой стратегией восстановления коронарного кровотока (только ТЛТ или только ЧКВ) и лицами, которым ТЛТ или ЧКВ не проводили. Следует отметить более низкие уровни u-NGAL и s-NGAL у больных с первичным ЧКВ. Наиболее высокие значения NT-proBNP выявлены у больных ИМпСТ, которым проведено ЧКВ без выполнения ТЛТ ($p > 0,05$).

Таким образом, оценка уровня NGAL как в крови, так и моче указывает на активное участие данного биомаркёра в патофизиологических процессах при ОКС.

Таблица 2. Уровни u-NGAL, s-NGAL и NT-proBNP у больных ИС и ИМ в зависимости от степени поражения коронарных артерий, Ме (P_{25} ; P_{75})

Форма ОКС	Степень поражения	u-NGAL, нг/мл	s-NGAL, нг/мл	NT-proBNP, пг/мл
ИС (n = 14)	ГЗС * (n = 8)	4,61 (2,66; 6,47)	288,8 (132,3; 369,5)	97,95 (21,59; 389,78) ^a
	Нет ГЗС (n = 6)	3,57 (2,4; 4,55)	146,79 (114,85; 407,11)	47,68 (12,14; 120,2) ^b
ИМ (n = 45)	ГЗС (n = 42)	4,26 (1,81; 42,26)	210,31 (144,41; 496,0)	679,09 (392,46; 1545,2) ^a
	Нет ГЗС (n = 3)	2,6 (0,52; 3,9)	149,98 (114,89; 268,4)	248,11 (99,6; 644,04) ^b

Примечание: * — ГЗС — гемодинамически значимый стеноз; ^a — $p = 0,004$; ^b — $p = 0,039$.

Таблица 3. Уровни u-NGAL, s-NGAL и NT-proBNP у больных ИМпСТ (n = 59) в зависимости от проведения ТЛТ и её эффективности

Биомаркёр	ТЛТ		ТЛТ противопоказана (n = 18)
	Эффективная (n = 27)	Неэффективная (n = 14)	
u-NGAL, нг/мл	4,87 (1,68; 29,98)	10,47 (6,83; 87,5) ^a	5,18 (1,96; 12,1) ^a
s-NGAL, нг/мл	196,8 (144,6; 422,04)	422,12 (153,6; 751,33)	186,39 (126,59; 411,82)
NT-proBNP, пг/мл	487,47 (276,01; 1321,7) ^b	898,93 (666,79; 1599,03) ^b	769,8 (416,0; 1267,6)

Примечание: ^a — $p = 0,045$; ^b — $p = 0,048$.

Таблица 4. Уровни u-NGAL, s-NGAL, NT-proBNP у больных ИМпСТ (n = 59) в зависимости от способа реваскуляризации

Способ реваскуляризации	u-NGAL, нг/мл	s-NGAL, нг/мл	NT-proBNP, пг/мл
ТЛТ в сочетании с ЧКВ (n = 19)	10,28 (2,71; 70,89)	422,2 * (173,04 742,84)	634,1 (381,15; 1321,7)
ТЛТ без проведения ЧКВ (n = 22)	5,62 (1,35; 42,1)	180,39 * (144,35; 306,96)	733,32 (303,58; 1497,3)
Первичное ЧКВ (n = 3)	4,26 (3,8; 53,73)	166,82 (101,88; 173,58)	824,42 (661,62; 1923,4)
Без проведения ТЛТ или ЧКВ (n = 15)	6,09 (0,98; 10,68)	209,2 (127,36; 630,86)	759,48 (368,74; 1259,8)

Примечание: * — $p = 0,028$.

Выводы

1. У больных с ГЗС КА независимо от формы ОК (НС или ИМ) установлены более высокие уровни NGAL в крови и моче по сравнению с пациентами без ГЗС.

2. При ИмпСТ содержание NGAL в крови и моче было выше у пациентов с неэффективной ТЛТ, чем с эффективной и у больных с противопоказаниями к ней.

3. При ИмпСТ более высокие значения NGAL как в крови, так и моче получены у лиц с комбинированной фармакоинвазивной стратегией по сравнению с применением только одного метода реваскуляризации.

Ⓐ

Список литературы

1. Вельков В.В. NGAL — «ренальный тропонин», ранний маркер острого повреждения почек: актуальность для нефрологии и кардиохирургии // Клинико-лабораторный консилиум. 2011. Т. 2, № 38. С. 90–100.

2. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. Т. 11, № 1. С. 5–10.
3. Национальные клинические рекомендации. Сборник / Под ред. Р.Г. Оганова. 2-е издание. М.: Изд-во «Силиция-Полиграф», 2009. 528 с.
4. Cruz D.N., Gaiao S., Maisel A. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of cardiovascular disease: a systematic review // Clin. Chem. Lab. Med. 2012. Vol. 50, № 9. P. 1533–1545.
5. Hemdahl A.L., Gabrielsen A., Zhu C. et al. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2006. Vol. 26, № 1. P. 136–142.
6. Pinelli A., Trivulzio S., Rossoni G. et al. Factors involved in sudden coagulation observed in patients with acute myocardial infarction // In Vivo. 2012. Vol. 26, № 6. P. 1021–1025.
7. Torregrosa I., Montoliu C., Urios A. et al. Early biomarkers of acute kidney failure after heart angiography or heart surgery in patients with acute coronary syndrome or acute heart failure // Nefrologia. 2012. Vol. 32, № 1. P. 44–52.

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

ИНВИТРО®

ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОЕКТЫ

- Сертификационные циклы дополнительного профессионального образования;
- Ежедневные прямые трансляции на Первом медицинском канале;
- Регулярные научно-практические конференции и круглые столы в регионах России, Украины, Белоруссии и Казахстана.

НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКАЯ РАБОТА

- Междисциплинарная программа с академиками РАН по выявлению социально-значимых заболеваний у населения РФ посредством лабораторных исследований;
- Издание методических пособий и рекомендаций совместно с ведущими медицинскими учреждениями страны;
- Клинические и эпидемиологические исследования.

СОЦИАЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ

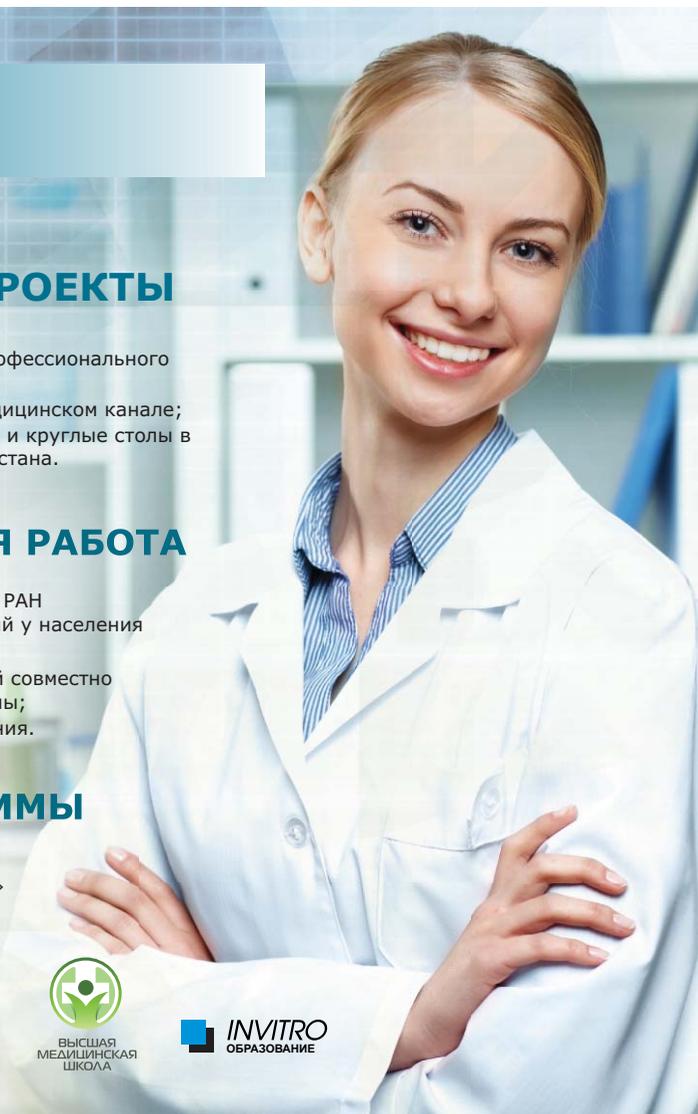
- Клубное движение для врачей;
- Группа «Специалисты сферы здравоохранения» в социальной сети Facebook.

doctor@invitro.ru
8-800-200-363-0
www.invitro.ru

1 MEDTV



INVITRO
ОБРАЗОВАНИЕ



Г.Е. Ройтберг¹, И.Д. Слостникова^{1*}, О.Е. Платонова²

¹ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», кафедра терапии и семейной медицины ФДПО, г. Москва

²ОАО «Медицина», диагностическое отделение, г. Москва

КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ: СОПОСТАВЛЕНИЕ ОФИСНЫХ ИЗМЕРЕНИЙ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИ- РОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Резюме

Проведён анализ результатов СМАД у 58 больных АГ, получающих гипотензивную терапию и имеющих нормальные офисные показатели АД. С помощью СМАД выявлена высокая распространённость скрытой неконтролируемой АГ (31%) и недостаточного снижения ночного АД (38%), что свидетельствует о малой эффективности проводимого лечения и высоком риске сердечно-сосудистых осложнений. Наиболее часто эти изменения отмечались у больных пожилого возраста с наличием нарушений углеводного обмена, ожирения и гипертрофии миокарда. Для осуществления эффективного контроля АГ на фоне гипотензивной терапии целесообразно дополнять офисные измерения АД проведением СМАД, особенно у пациентов высокого риска.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, скрытая неконтролируемая артериальная гипертензия, недостаточное снижение ночного артериального давления.

Abstract

We analyzed data of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in 58 treated hypertensive patients with well-controlled office BP. It was demonstrated the high prevalence of masked uncontrolled hypertension (31%) and a blunted nighttime BP decline (38%), associated with a poor treatment efficiency and a high risk of cardiovascular events. These findings were observed more often in aged patients with carbohydrate metabolism disorder, obesity and myocardial hypertrophy. In addition to office BP measurement ABPM should be a priority for patients with elevated CVD risk to assess the effect of hypotensive treatment.

Key words: arterial hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, masked uncontrolled hypertension, a blunted nighttime BP decline.

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, СМАД — суточное мониторирование АД, снАГ — скрытая неконтролируемая АГ.

Распространённость АГ в общей популяции находится в диапазоне 30–45%, резко увеличиваясь в старших возрастных группах. В отсутствие адекватного лечения при АГ отмечается высокий риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Результаты опубликованных исследований свидетельствуют, что СМАД более точно по сравнению с офисным измерением отражает объективное состояние больных и является более чувствительным предиктором риска сердечно-сосудистых исходов. У ряда больных офисное АД существенно отличается от показателей СМАД, поэтому сопоставление обоих методов представляется важным для выработки наиболее эффективной тактики ведения пациентов, включая больных, находящихся на гипотензивной терапии. Имеются лишь немногочисленные данные по контролю

эффективности гипотензивной терапии с помощью СМАД у больных с нормотонией при офисных измерениях.

Цель работы: проведение анализа результатов СМАД у больных АГ, получающих гипотензивную терапию и имеющих нормальные офисные показатели АД.

Материалы и методы

В исследование включены 58 больных (34 женщины и 24 мужчины) с эссенциальной АГ, получающих гипотензивную терапию (1–2 препарата). Средний возраст составил $61,3 \pm 11,2$ (40–84) года. У больных

* Контакты. E-mail: slastid@mail.ru. Телефон: (499) 251-56-84

регистрировали следующие клинические показатели: ИМТ (ср. $29,6 \pm 5,5$ кг/м²), нарушение углеводного обмена (25 человек): у 13 — сахарный диабет и у 12 — гипергликемия натощак, наличие гипертрофии миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии (31 человек).

Офисное измерение АД осуществляли методом Короткова с помощью сфигмоманометра в положении сидя по стандартной методике. У всех пациентов при двух последовательных визитах в течение 2–3 недель были зарегистрированы нормальные офисные показатели АД (< 140/90 мм рт. ст.).

Всем пациентам было выполнено СМАД (ТМ-2430, A&D, Япония) в амбулаторных условиях. Регистрация АД проводилась с интервалами 15 минут в период бодрствования (с 7 до 23 часов) и 30 минут в период сна (с 23:01 до 6:59). Во время проведения СМАД пациенты вели дневник, в котором отмечали время дневного бодрствования и ночного сна.

При анализе показателей СМАД использовали средние значения систолического и диастолического АД в дневное и в ночное время с учётом дневника пациента. Нормальными показателями считались средние значения АД в дневное время < 135/85 мм рт. ст. и в ночное время < 120/70 мм рт. ст. (контролируемая АГ). При выявлении усреднённых показателей днём $\geq 135/85$ мм рт. ст. и/или в ночное время $\geq 120/70$ мм рт. ст. диагностировали снАГ [8].

Кроме того, по данным СМАД анализировали динамику изменений АД в ночное время (диппинг). Адекватным снижением АД (дипперы) считали уменьшение ночного АД на 10–20%, избыточным (овердипперы) — > 20%, недостаточным (нон-дипперы) — < 10%. Пациентов со средними значениями АД в ночное время, превышающими средние показатели в дневное время, относили к найт-пикерам. При анализе данных нон-дипперов и найт-пикеров объединили в одну общую группу.

Статистическую обработку результатов осуществляли при помощи программы Statistica 6.0. Для количественных признаков были рассчитаны среднеарифметическое значение (M) \pm стандартное отклонение (SD).

Результаты и обсуждение

Из 58 пациентов нормальные показатели АД по данным СМАД наблюдались у 40 (69%) — контролируемая АГ. У 18 человек (31%) средние показатели СМАД были повышены (снАГ): у 4 — только в дневное время, у 5 — и в дневное, и в ночное время, а у 9 — только в ночное время. В табл. 1 представлена характеристика пациентов с контролируемой и скрытой неконтролируемой гипертензией.

В группе пациентов со снАГ было больше мужчин, выявлялись более высокие средние показатели возраста и ИМТ, в 1,5 раза чаще регистрировались нарушения углеводного обмена и в 1,8 раза чаще отмечалась гипертрофия миокарда.

Проанализирована связь между возрастом и выявлением снАГ. В зависимости от возраста были выделены три группы: 1-я группа (18 человек) — моложе 55 лет, 2-я группа (19 человек) — 55–65 лет и 3-я группа (21 человек) — старше 65 лет. снАГ была выявлена в 1-й группе у 3 (17%), во 2-й группе — у 5 (26%) и в 3-й группе — у 10 (48%) больных. Данный анализ показал, что с увеличением возраста частота выявления снАГ существенно возрастала, и у больных старшей возрастной группы (старше 65 лет) встречалась в 2,8 раза чаще по сравнению с больными более молодого возраста (моложе 55 лет).

Аналогичным образом был проведён анализ связи между ИМТ и выявлением снАГ. В группе с ИМТ < 27 кг/м² (20 человек) повышенные цифры АД по СМАД регистрировались у 4 (20%), в группе с $27 \leq$ ИМТ кг/м² < 30 (18 человек) — у 6 (33%), а среди пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м² (20 человек) — у 8 (40%) больных. Таким образом, при возрастании ИМТ выявляемость снАГ увеличивалась, достигая наибольшей частоты у лиц с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²).

Скрытая АГ, определяемая как нормотония по офисным измерениям (АД < 140/90 мм рт. ст.) и повышенным цифрам АД по данным амбулаторного измерения (домашнего или СМАД), выявляется приблизительно у 19% взрослых, варьируя от 8 до 48% в зависимости от особенностей исследуемой популяции и применявшихся критериев. Показано, что у лиц со

Таблица 1. Характеристика больных с контролируемой и скрытой неконтролируемой гипертензией

Особенности АГ	Кол-во больных	Мужчины (%)	Средний возраст, годы	ИМТ, кг/м ²	Нарушение углеводного обмена, кол-во (%)	ГЛЖ, кол-во (%)
Контролируемая АГ	40	38	$58,6 \pm 10,8$	$28,6 \pm 5,6$	15 (37%)	17 (43%)
Скрытая неконтролируемая АГ	18	50	$67,1 \pm 10,4$	$30,7 \pm 5,7$	10 (56%)	14 (78%)

скрытой АГ риск сердечно-сосудистых событий повышен в 1,5–3 раза по сравнению с нормотензивными лицами и близок к лицам со стойкой АГ [1–3].

У пациентов, получающих гипотензивную терапию, при выявлении скрытой АГ рекомендовано использовать термин «скрытая неконтролируемая АГ» [8]. Данные по распространённости снАГ варьируют от 23% при применении домашнего контроля АД [7] до 31% при использовании СМАД [4]. СнАГ чаще наблюдается при недостаточном контроле АД в ночное время. В исследовании Vanegas (2014) доля больных, у которых зарегистрировано повышение АД только в ночное время, была в 2 раза выше по сравнению с долей больных, имевших только дневное повышение АД (24,3 и 12,9% соответственно, $p < 0,001$) [4]. Считается, что уровень ночного АД по сравнению с дневным обладает большей прогностической значимостью в плане неблагоприятных исходов [8]. В представленной работе показано, что приблизительно у трети больных с хорошим эффектом гипотензивной терапии по данным офисных измерений сохраняется АГ при контроле методом СМАД. Несмотря на сравнительно небольшой размер анализируемой группы, полученные данные по распространённости снАГ хорошо согласуются с результатами большого исследования, включающего 14840 больных АГ, принимающих гипотензивные препараты [4]. Наличие снАГ у большинства больных было обусловлено повышенными показателями АД в ночное время.

Среди предикторов снАГ выделяют мужской пол, пограничное офисное АД (130–139/80–89 мм рт. ст.), высокий сердечно-сосудистый риск (курение, сахарный диабет, поражение органов мишеней). Проти-

воречивые данные касаются возраста и массы тела [1, 2, 4]. Полученные результаты также свидетельствуют о большей распространённости снАГ у пациентов с такими факторами риска, как наличие нарушений углеводного обмена, ожирения и гипертрофии миокарда левого желудочка. Кроме того, показано более частое выявление снАГ с увеличением возраста и ИМТ пациентов.

Влияние снАГ на прогноз продолжают изучать. К настоящему времени известно, что риск сердечно-сосудистых осложнений у лиц со снАГ приблизительно в 2 раза выше по сравнению с эффективно лечившимися пациентами и сопоставим с полной неэффективностью гипотензивной терапии [1, 2].

При анализе суточной динамики АД у 22 пациентов (38%) зарегистрировано адекватное снижение АД в ночное время (дипперы), у 22 (38%) снижение АД в ночное время было недостаточным или отмечалось повышение АД (нон-дипперы и найт-пикеры), у 14 (24%) отмечалось избыточное снижение (овер-дипперы). Характеристика больных с разным профилем суточного АД представлена в табл. 2.

В группе пациентов с отсутствием или недостаточным снижением ночного АД (нон-дипперы и найт-пикеры) по сравнению с группой адекватного снижения АД (дипперы) средний возраст был выше, отмечался более высокий ИМТ, чаще регистрировали нарушения углеводного обмена и наличие гипертрофии миокарда. У половины больных данной группы (11 из 22 человек) выявлялись повышенные цифры АД в ночное время. Группа с избыточным ночным снижением (овер-дипперы) существенно не отли-

Таблица 2. Характеристика больных с разным «диппингом»

Группы	Кол-во больных	Мужчины (%)	Возраст, лет	ИМТ, кг/м ²	Нарушение углеводного обмена, кол-во (%)	Наличие ГЛЖ, кол-во (%)
Дипперы	22	40 (45%)	58,8 ± 10,2	28,4 ± 4,9	5 (23%)	8 (36%)
Нон-дипперы + найт-пикеры	22	9 (41%)	68,2 ± 8,3	31,3 ± 6,4	13 (59%)	17 (77%)
Овер-дипперы	14	6 (43%)	55,2 ± 12,3	28,9 ± 3,9	7 (50%)	5 (36%)

Таблица 3. Влияние возраста и ИМТ на суточную динамику АД

Показатель	Кол-во больных	Дипперы, кол-во (%)	Нон-дипперы + найт-пикеры, кол-во (%)	Овер-дипперы, кол-во (%)
Возраст, годы:				
< 55	48	40 (56%)	2 (12%)	6 (33%)
55–65	49	7 (37%)	9 (47%)	3 (16%)
> 65	21	5 (24%)	11 (52%)	5 (24%)
ИМТ, кг/м²				
< 27	20	12 (60%)	5 (20%)	3 (15%)
27–30	48	7 (39%)	6 (33%)	5 (28%)
> 30	20	3 (15%)	11 (55%)	6 (30%)

чалась по приведённым характеристикам от группы дипперов за исключением большей распространённости нарушений углеводного обмена.

Проведён дополнительный анализ влияния возраста и ИМТ на суточный профиль АД (табл. 3). Более половины больных (56%) моложе 55 лет имели адекватное снижение АД в ночные часы. С увеличением возраста доля дипперов сокращалась, и у больных старше 65 лет была в 2,3 раза меньше по сравнению с 1-й группой (моложе 55 лет). Выявляемость недостаточного снижения/повышения ночного АД с возрастом увеличивалась, и около половины больных (52%) старше 65 лет оказались нон-дипперами и найт-пикерами, хотя среди пациентов более молодого возраста данный профиль АД встречался существенно реже. Какой-либо значимой связи между возрастом и избыточным снижением ночного АД выявлено не было.

При сопоставлении ИМТ и суточной динамики АД было показано, что с нарастанием ИМТ уменьшается доля пациентов, имеющих адекватное снижение АД, и параллельно увеличивается доля нон-дипперов и найт-пикеров. Более половины больных с ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) имели недостаточное ночное снижение АД, а адекватное снижение было лишь у 15%. В группе с ИМТ < 27 кг/м² соотношение дипперов и нон-дипперов было обратным, т.е. преобладали пациенты с адекватным снижением ночного АД (60% дипперов). Избыточное снижение АД несколько реже наблюдалось у пациентов с ИМТ < 27 кг/м², однако при увеличении ИМТ чёткой динамики не прослеживалось.

Таким образом, при анализе суточного профиля АД у больных АГ, имеющих нормальные офисные показатели АД и получающих гипотензивную терапию, распространённость адекватного и недостаточного ночного снижения АД оказалась одинаковой. Адекватное снижение ночного АД наблюдалось чаще у лиц более молодого возраста без дополнительных факторов риска. Недостаточное снижение АД в ночное время чаще отмечалось у лиц старшего возраста и при наличии таких факторов, как ожирение, нарушение углеводного обмена и гипертрофия миокарда.

В рекомендациях ESH/ESC (2013) отмечено, что суточная динамика АД (диппинг) — значимый предиктор клинических сердечно-сосудистых исходов. У пациентов с меньшим снижением ночного АД частота сердечно-сосудистых событий выше, чем у больных с его более выраженным снижением [2]. Достаточно часто повышенные цифры АД в ночное время сочетаются с недостаточным снижением АД ночью.

В представленной работе количество нон-дипперов и найт-пикеров составило 38%. По данным литера-

туры распространённость недостаточного снижения (< 10%) ночного АД среди больных с эссенциальной гипертонией значительно варьирует (22–54%) [5, 6, 9, 10]. По данным испанского регистра АГ снижение ночного АД < 10% выявлено у 41% больных без лечения (из 8384 пациентов) и у 53% больных, получающих терапию (из 34563 пациентов) [10]. Среди предикторов сглаженного/инвертированного суточного профиля АД отмечают пожилой возраст, ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром, нарушения сна, наличие сердечно-сосудистых заболеваний и поражения почек [2, 5, 6, 9, 10]. Недостаточное снижение ночного АД чаще регистрировалось у больных повышенного сердечно-сосудистого риска и в настоящем исследовании, причём с увеличением возраста и ИМТ доля нон-дипперов и найт-пикеров возрастала. Пациенты с избыточным снижением ночного АД (овер-дипперы) могут быть подвержены повышенному риску мозгового инсульта, однако литературные данные по прогностическому значению данного феномена противоречивы.

Лекарственная терапия оказывает влияние на суточную динамику АД. У больных АГ, получающих гипотензивные препараты, ночное снижение АД < 10% может указывать на недостаточный эффект проводимой терапии. Прогностическое влияние коррекции (нормализации) суточной динамики АД в настоящее время изучено мало. Необходимо также заметить, что воспроизводимость суточного профиля АД при повторных исследованиях оказывается ограниченной [2, 8].

Подводя итоги, следует отметить, что выявление снАГ и недостаточного снижения ночного АД свидетельствует о малой эффективности применяемой гипотензивной терапии и сохранении высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, несмотря на нормальные показатели офисного АД. Для осуществления более эффективного контроля проводимой терапии необходимо использовать СМАД. Учитывая, что снАГ и недостаточное ночное снижение АД чаще отмечались у пациентов высокого риска (пожилой возраст, наличие нарушений углеводного обмена, ожирения, гипертрофии миокарда), в данной категории больных контроль лечения должен быть наиболее жёстким. Таким образом, на современном этапе желательно контролировать эффективность гипотензивной терапии не только офисным измерением АД, но и методом СМАД, особенно среди пациентов высокого риска.

Выводы

1. Выявлена высокая распространённость снАГ и недостаточного снижения ночного АД у больных, получающих гипотензивную терапию и имеющих нормальные офисные показатели АД, что свиде-

тельствует о малой эффективности проводимого лечения и сохранении высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.

2. СнАГ и недостаточное снижения ночного АД чаще выявляются у больных пожилого возраста с наличием нарушений углеводного обмена, ожирения и гипертрофии миокарда.

3. Для осуществления эффективного контроля АД на фоне гипотензивной терапии целесообразно дополнять офисные измерения АД проведением СМАД, особенно у пациентов высокого риска.

А

Список литературы

1. Горбунов В.М., Смирнова М.И. Как диагностировать скрытую артериальную гипертонию? // Учебное пособие для врачей. Нижний Новгород: Деком, 2012. 63 с.
2. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии. ESH/ESC 2013 // Российский кардиологический журнал. 2014. № 1. С. 7–94
3. Angeli F., Reboldi G., Verdecchia P. Masked hypertension: evaluation, prognosis, and treatment // Am. J. Hypertens. 2010. Vol. 23, № 9. P. 941–948.
4. Banegas J.R., de la Sierra A. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension // Eur. Heart J. 2014. Feb. 3 [Epub ahead of print]
5. Friedman O., Logan A. Can nocturnal hypertension predict cardiovascular risk? // Integrated Blood Pressure Control. 2009. Vol. 2. P. 25–37.
6. Moya A., Castiñeira M., Gomara S.M. et al. Prevalence of an altered circadian blood pressure pattern in hypertension subjects with and without diabetes: the HYGIA PROJECT: pp.17.113 // J. Hypertension. 2010. Vol. 28. P. e285.
7. Obara T., Ohkubo T., Asayama K et al. Prevalence of masked hypertension in subjects treated with antihypertensive drugs as assessed by morning versus evening home blood pressure measurements: the J-HOME study // Clin. Exp. Hypertens. 2008. Vol. 30, № 3. P. 277–287.
8. O'Brien E., Parati G., Stergiou G. Ambulatory Blood Pressure Measurement: What Is the International Consensus? // Hypertension. 2013. Vol. 62. P. 988–994.
9. Sarzani R., Guerra F., Giannini E. et al Hypertension and dyslipidemia in elderly and very elderly patients: differences in 24 hours blood pressure patterns and treatment: pp. 14.24 // J. Hypertension. 2010. Vol. 28. P. e255
10. Sierra A., Redon J., Banegas J.R. et al. On behalf of the Spanish society of hypertension ambulatory blood pressure monitoring registry investigators. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients // J. Hypertension. 2009. Vol. 53. P. 466–472.

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

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

В этом году исполнилось три года с момента основания журнала «Архивъ внутренней медицины», являющегося официальным изданием Российского научного медицинского общества терапевтов.

Мы благодарим вас за то, что всё это время вы были с нами, за ваше доброе отношение и советы.

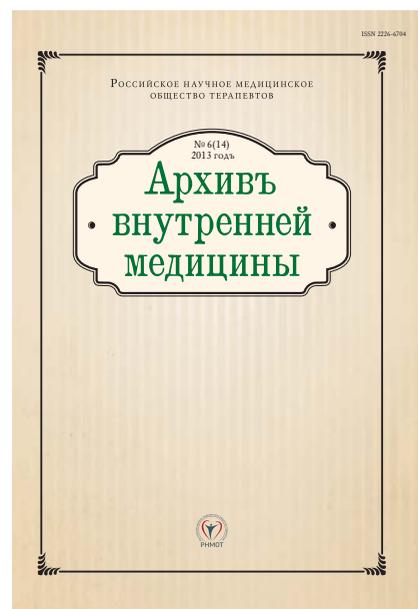
Особое спасибо всем тем, кто счёл возможным принять непосредственное участие в создании журнала и предоставить статьи для публикации!

За три года в журнале многое изменилось: появились новые рубрики, новые темы, новые проекты. Уверены, многое изменилось и у вас, наши уважаемых друзья. Поэтому мы решили обновить базу подписчиков.

Если вы и в будущем хотите получать журнал «Архивъ внутренней медицины», просим вас отправить на электронные адреса редакции: info@medarhive.ru, editor@medarhive.ru, coeditor@medarhive.ru составленное в свободной форме письмо, в котором необходимо указать:

- ФИО подписчика;
- контактный телефон;
- точный почтовый адрес,
- место работы;
- включая индекс;
- специальность.

Если же по каким-либо причинам вы решите отказаться от подписки на журнал, просим вас отправить на указанные адреса соответствующее уведомление с указанием ФИО и адреса.





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 «Материя 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

ВЛАДИМИР НИКОЛАЕВИЧ САПЁРОВ: «БУДУЩИЙ ВРАЧ ДОЛЖЕН ХОРОШО ОСВОИТЬ МЕДИЦИНСКУЮ ЭТИКУ И СЛЕДОВАТЬ ПРИНЦИПАМ ЭТОЙ НАУКИ ВСЮ СВОЮ ЖИЗНЬ»

2014-й подходит к завершению, и уже можно подвести некоторые итоги. Поделиться успехами и впечатлениями от уходящего года мы попросили Владимира Николаевича Сапёрова — доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача РФ, почётного работника высшего образования России, отличника здравоохранения СССР, заслуженного профессора Чувашского государственного университета.

Владимир Николаевич, каким 2014 год был лично для Вас и для возглавляемой Вами кафедры?

Важнейшим событием уходящего года для меня и для кафедры является издание моего учебного пособия «Медицинская этика». Книга получила гриф Учебно-методического объединения по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России и, следовательно, рекомендована в качестве учебного пособия для студентов медицинских вузов страны. Она написана в соответствии с существующей программой по медицинской этике (биоэтике) и охватывает все аспекты этой сложной дисциплины. Всего в книге 14 глав. Мое знакомство с существующей учебной литературой по медицинской этике (биоэтике) позволяет говорить, что до настоящего времени отсутствовали учебные пособия, где бы давалось цельное представление о необходимых для будущего врача деонтологических принципов и правил как по отношению врача к пациенту, так и по взаимоотношению врачей между собой и другим аспектам медицинской этики. Возможно, это связано с тем, что биоэтику преподают и пишут учебные пособия в основном философы. Я надеюсь, что мое пособие хотя бы частично восполнит этот пробел. Поскольку учебное пособие написано клиницистом-терапевтом, каждое положение книги иллюстрируется клиническими примерами. Я настолько проникся деонтологическими аспектами работы врача, что для меня медицинская этика стала не хобби, а второй специальностью.

Другим значительным событием уходящего года стало получение сотрудниками нашей кафедры диплома за учебное пособие «Практические навыки и неотложная терапия в клинике внутренних болезней» в номинации «Лучшее учебное издание по естественным наукам» на межрегиональном конкурсе «Университетская книга». Эта книга была издана в 2013 г.

издательством Чувашского государственного университета им. И.Н. Ульянова. Её авторами являются 13 преподавателей кафедры, мною написана лишь большая часть пульмонологических аспектов. Главной моей задачей было редактирование написанного материала, а эта работа порою бывает более трудной, чем писать самому «с чистого листа». Книга получила высокое признание студентов, интернов, ординаторов и врачей, а это для авторов является даже более высокой наградой, чем получение диплома на межрегиональном конкурсе «Университетская книга-2013». В библиотечном абонементе книга почти всегда отсутствует, т.к. находится на руках у студентов, и почти все экземпляры уже выглядят весьма потрепанными, что свидетельствует о их постоянном использовании. И — это самое главное — интерны и ординаторы создали инициативную группу для обеспечения 2-го издания данного учебного пособия *за свой счёт* в издательстве Чувашского госуниверситета, чего на моей памяти никогда не было.*

Успехи работы кафедры отмечаются также защищёнными диссертациями. В этом году у нас на кафедре защищена всего 1 кандидатская диссертация под руководством профессора кафедры И.В. Мадянова. Игорь Вячеславович является не только моим студентом, но и моим учеником как по кандидатской, так и по докторской диссертации. Поэтому «новоиспечённый» кандидат медицинских наук является моей научной (духовной) внучкой. А рождению внуков, как известно, радуются не меньше, чем рождению собственных детей. Кстати, у И.В. Мадянова такое же количество диссертантов, как у меня, а скоро будет значительно больше, и это меня радует: ученики должны превзойти своих учителей, иначе остановится прогресс науки.

* Здесь надо сказать, что интерны и ординаторы уже не имеют права получать книги в библиотечном абонементе университета, они пользуются услугами республиканской медицинской библиотеки, где данное учебное пособие отсутствует.



БИОГРАФИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Владимир Николаевич Сапëров родился в 1931 г. в Чебоксарах. В 1955 г. с отличием окончил лечебный факультет Горьковского медицинского института им. С.М. Кирова. Работал в сельской участковой больнице, врачом-ординатором терапевтического отделения Республиканской больницы Минздрава Чувашской АССР, с 1962 по 1974 г. — на кафедре факультетской терапии Пермского медицинского института, пройдя путь от ассистента до профессора. В 1962 г. защитил кандидатскую диссертацию «Изменения сывороточных белков и липоидов при хронической неспецифической пневмонии», в 1972 г. — докторскую диссертацию «Клинико-физиологическое обоснование применения индуктотермии, электрического поля УВЧ и микроволновой терапии при хронической пневмонии». С 1974 г. является заведующим кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова» (теперь госпитальной терапии № 1 с курсом фтизиатрии). В 1976 г. В.Н. Сапëров получил звание профессора. С 1974 г. является председателем Чувашского республиканского научного медицинского общества терапевтов.

В.Н. Сапëровым опубликовано более 550 печатных трудов: научных статей, учебных пособий, методических рекомендаций, монографий. Под руководством и при консультации Владимира Николаевича защищено 4 докторских и 31 кандидатская диссертация.

Когда Вы решили, что хотите стать именно врачом? Что подвигло Вас выбрать этот сложный профессиональный путь?

Желание стать врачом у меня созрело в начале 10 класса. По-видимому, в основе этого решения лежали такие черты моего характера, как склонность к конкретному (а не абстрактному) мышлению, любовь к изучению наук, связанных с различными проявлениями жизни, особенно с изучением человеческого организма. Не помню, чтобы в основе этого решения лежало желание приносить помощь людям и облегчать их страдания, хотя не исключается, что эти мотивы были где-то в глубине сознания. Основную же роль в принятии моего решения о выборе профессии сыграло влияние старшей сестры и мамы.

Моя сестра — участница Великой Отечественной войны (в качестве военврача) — после войны работала акушером-гинекологом и заведующей крупным родильным отделением. Её рассказы о работе, о необходимости принимать быстрые и правильные решения для спасения двух жизней (роженицы и ребёнка), о том удовлетворении своей трудной, но почётной и ответственной работой, увлекали меня и глубоко оседали в моем сознании. Мне казалось тогда, что работа врача — самая полезная из всех профессий.

Моя мама в 1917 г. окончила гимназию, а в 30-х гг. — фельдшерскую школу. Она никогда не думала о работе по специальности (была домохозяйкой), училась «для себя», полагая, что медицинские знания окажутся полезными для многодетной матери. Однако когда в 1937 году репрессировали отца (затем его реабилитировали), она была вынуждена трудоустроиться и длительное время проработала старшей медицинской сестрой. Мама очень много говорила о привлекательности врачебной профессии, рассказывала о различ-

ных клинических случаях, которые она видела в отделении, но главное (в этом я теперь совершенно уверен), ей очень хотелось, чтобы я стал врачом. В этом проявился один из жизненных принципов: родители всегда хотят своим детям большего счастья, чем себе.

Кого Вы считаете главными учителями в профессии? За что Вы им особенно благодарны?

Своими учителями в профессии я считаю всех профессоров — заведующих терапевтическими кафедрами Горьковского медицинского института: Константина Георгиевича Никулина (пропедевтика внутренних болезней), Александра Исаевича Гефтера (факультетская терапия), Вадима Габриэлевича Вогралика (госпитальная терапия) и преподавателей, которые вели нашу группу на этих кафедрах. Среди них можно выделить ассистента, к.м.н. Гитту Соломоновну Айзен, которая на протяжении всего VI курса одинаково хорошо проводила с нами клинические разборы больных по всем темам терапевтического профиля.

Что дали мне мои учителя? Если говорить только о главных моментах, то благодаря профессору К.Г. Никулину я уже на студенческой скамье прочно усвоил *методически правильное клиническое обследование больного* (что является основой врачевания), необходимость выявления всех, даже на первый взгляд незначительных клинических симптомов, прежде чем переходить к постановке предварительного диагноза и проведению дифференциальной диагностики.

У профессора А.И. Гефтера была своя методика чтения лекций. Они отличались *глубоким клиническим разбором тематического больного*. Проводился *семиологический анализ жалоб*, т.е. анализ с учётом их происхождения и клинической значимости. Так, например,

при наличии у больного одышки Александр Исаевич перечислял все патофизиологические механизмы её происхождения и путём исключения в результате детального анализа останавливался лишь на одном варианте, соответствующем данному случаю. На основании семиологического анализа жалоб с учётом анамнеза и *семиологического анализа объективных симптомов* выставлялся предварительный диагноз, после чего проводился дифференциальный диагноз по ведущему синдрому. Методика диагностики заболеваний путём семиологического анализа выявленных у больного жалоб и объективных симптомов является более совершенной, чем традиционная методика (диагностика по аналогии), и я использую её при клиническом разборе больных со студентами и врачами.

Профессор В.Г. Вогралик обладал широким терапевтическим кругозором; мы, студенты, были убеждены, что он одинаково хорошо владеет как всеми разделами терапии, так и смежными специальностями, в частности эндокринологией, инфекционными заболеваниями, неврологией, «малой» психиатрией. Для прохождения субординатуры я был зачислен на кафедру госпитальной терапии. Во время клинических разборов больных, которые еженедельно проводились с субординаторами, В.Г. Вогралик вызывал у студентов восхищение своей «виртуозностью» в диагностике в самых сложных и запутанных случаях, глубокими знаниями патофизиологических и биохимических изменений при том или ином заболевании. Наряду с этим мы учились у Вадима Габриэлевича чётко и ясно излагать свои мысли, «железной» логике рассуждений, правильной дикции.

Поражает широта Ваших научных интересов: терапия, пульмонология, гематология, иммунология, медицинская этика, физиотерапия. Эти дисциплины интересовали Вас с самого начала, или они постепенно «присоединялись» в процессе работы, профессионального роста?

Действительно, диссертации под моим руководством и при моей консультации защищены по внутренним болезням, кардиологии, пульмонологии, ревматологии, гематологии, аллергологии и иммунологии, эндокринологии, патологической физиологии и даже по нервным болезням. Безусловно, все эти дисциплины близки мне как терапевту, а подавляющее большинство их являются составной частью терапии. В практической работе (как врач, консультант или преподаватель) я не выделяю ни одну терапевтическую специальность, оставаясь врачом-терапевтом широкого профиля. Но не этим объясняется довольно широкий диапазон диссертационных тем. Частично это связано с личными предпочтениями диссертанта – ассистента или врача, которые к тому же при планировании работы уже имели определённый задел. В этих случаях мне приходилось вникать в данную проблему и помогать диссертанту завершить работу.



В.Н. Сапёров читает лекцию по факультетской терапии студентам Чувашского госуниверситета (1972 г.).

Но в основном диапазон диссертационных тем связан с особенностями педагогического процесса. Ведь основная масса преподавателей кафедры работают со студентами VI курса и проводят преподавание по цикловой системе. В соответствии с этим они и лечебную работу выполняют в специализированных отделениях. Естественно, что научная работа должна выполняться также на базе этих отделений. Таким образом, широкий разброс диссертационных тем и связанных с этим моих интересов объясняется спецификой работы преподавателей кафедры, а мой статус терапевта широкого профиля помогает мне справиться с этой задачей.

Многие Ваши работы посвящены пульмонологии. Что Вы считаете главной проблемой современной пульмонологии? Как изменился за последние годы портрет пульмонологического больного?

Действительно, пульмонология является первой среди равнозначных для меня других терапевтических дисциплин. Главными проблемами современной пульмонологии, на мой взгляд, являются высокая распространённость и трудности лечения хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ), не уменьшающаяся летальность от пневмонии (как внебольничной, так и нозокомиальной) и неудовлетворительная (лучше сказать — плохая) диагностика интерстициальных заболеваний лёгких.

ХОБЛ — одна из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире. В качестве причин стойкой утраты трудоспособности и смертности в возрастной группе старше 45 лет ХОБЛ занимает 4-е место после сердечно-сосудистых болезней, рака лёгких и цереброваскулярных заболеваний. При этом ХОБЛ является единственным заболеванием, при котором эти статистические показатели продолжают

увеличиваться. К 2020 г. ожидается, что смертность от ХОБЛ будет находиться на 3-м месте. В борьбе с ХОБЛ главные надежды возлагаются на профилактику, прежде всего, на отказ от курения, потому что лечение этого заболевания малоперспективно: в лучшем случае можно рассчитывать только на купирование обострения заболевания и небольшое замедление прогрессирования патологического процесса.

Трудности лечения пневмоний и сохраняющаяся значительная летальность при этом заболевании наблюдаются во всех странах. Это связано в основном с увеличением резистентности возбудителей этого заболевания* к антибиотикам, поздним обращением больных к врачу и запоздалым началом лечения, иногда с ошибочной диагностикой заболевания. Наряду с этим неблагоприятный исход болезни может быть связан с неправильным выбором стартового режима эмпирической антимикробной терапии, не соответствующим Национальным рекомендациям. Наблюдения пульмонологов, в том числе и наши, показывают, что неправильный выбор антибиотиков для стартовой терапии наблюдается не менее чем у 30–40% больных. Между тем, коррекция антимикробной терапии даже через 1–2 дня уже не в состоянии улучшить прогноз больного пневмонией.

Ошибки при диагностике (конкретно — гиподиагностика) интерстициальных заболеваний лёгких, по-видимому, являются наиболее частыми во внутренней патологии, а, возможно, и во всей клинической медицине. По данным профессора М.М. Ильковича, они достигают 80%. По моим наблюдениям, заболевания этой группы диагностируются почти исключительно пульмонологами. Наряду с этим симптоматические (вторичные) интерстициальные синдромы при системных заболеваниях соединительной ткани хорошо распознаются ревматологами, токсический фиброзирующий альвеолит, связанный с применением противоопухолевых препаратов, — онкологами. Между тем, терапевты, в том числе терапевты первичного звена, к которым первоначально обращаются эти больные, как правило, не распознают данную патологию и длительно ведут больных с другими диагнозами (чаще с диагнозом ХОБЛ). За последние 3 года мы вместе с доцентом-пульмонологом И.И. Андреевой наблюдали 12 больных с идиопатическими (первичными) интерстициальными пневмониями, а именно с идиопатическим лёгочным фиброзом, неспецифической интерстициальной пневмонией, криптогенной неспецифической пневмонией и респираторным бронхиолитом, ассоциированным с интерстициальным заболеванием лёгких. Во всех этих случаях больным ставились другие диагнозы, и они по рекомендации знакомых врачей — наших бывших студентов — вышли на

* Правильнее говорить — «этих заболеваний», потому что пневмонии, вызванные различными возбудителями, — это различные нозологические формы.

нас самостоятельно. Исключительно редко ставится диагноз экзогенного аллергического альвеолита, к которому относятся «лёгкое фермера» и «лёгкое птицевода», хотя эта патология наблюдается у 5–7% контактирующих с заплесневелым сеном и ухаживающих за птицами.

Если говорить об изменении портрета пульмонологического больного, то мы сейчас не видим больных бронхиальной астмой со свистящими хрипами в груди, слышимыми на расстоянии. Уже много лет мы не наблюдаем так называемого астматического статуса (тяжёлого обострения астмы). Всё это связано с внедрением в практику ступенчатой схемы терапии бронхиальной астмы, основу которой составляют ингаляционные глюкокортикостероиды.

Далее, практически исчезли из поликлиники и стационаров больные бронхоэктатической болезнью и хроническими абсцессами лёгкого, что связано с успехами лечения пневмоний в детском возрасте и торакальной хирургии.

Наряду с этим повысился образовательный уровень пульмонологических больных. Подавляющее большинство больных ХОБЛ и бронхиальной астмой понимают, для чего нужен спейсер, научились пользоваться различными системами ингаляторов (ДАИ, порошковые), умеют оценивать динамику своего состояния по клиническим данным и показателям пикфлоуметра для того, чтобы провести коррекцию терапии. Некоторые больные имеют небулайзеры и умеют им пользоваться.

Владимир Николаевич, хотелось бы несколько подробнее поговорить о медицинской этике. Что Вы вкладываете в это понятие? Совпадает ли нынешнее представление о медицинской этике с тем, о котором в своё время говорили Ваши учителя?

Чтобы было более понятно, я вначале скажу, что такое мораль. Мораль (лат. *mores* — нравы) или нравственность — это совокупность правил и обычаев (точнее, норм и принципов), регулирующих обязанности людей по отношению друг к другу и к обществу и поддерживаемых силой общественного мнения. Наука о морали называется этикой.

Совокупность исторически сложившихся нравственных норм и принципов, вытекающих из задач врачебной профессии, составляет сущность врачебной морали, а наука о врачебной морали называется врачебной этикой. Врачебная этика — это часть, хотя и наиболее существенная, *медицинской этики*, к которой, помимо врачебной этики, относят этику среднего медработника (фельдшера, акушерки, медицинской сестры) и санитарки, а также отношение врача к среднему и младшему медперсоналу. Таким

образом, медицинская этика является более широким понятием, чем врачебная этика. Именно эту науку должен хорошо освоить будущий врач и следовать этим принципам всю свою жизнь.

К сожалению, в годы моей учебы в институте медицинскую этику нам не преподавали. Мы наблюдали и усваивали то, как наши преподаватели разговаривают с больными, врачами, средним и младшим медперсоналом, и считали, что этого достаточно для будущей работы. Но это не так. Как пишет основоположник отечественной онкологии и специалист по медицинской этике профессор Н.Н. Петров, задачей медицинской этики (деонтологии) является «повышение эффективности работы врача и других медработников и максимальное устранение вредных последствий медицинской деятельности». А для этого необходимо систематическое изучение этой сложной и очень необходимой для врача дисциплины.

Представления о медицинской (врачебной) этике за последние 50–60 лет практически не изменились, однако содержание её существенно расширилось. К кругу прежних вопросов медицинской этики добавилось много новых, вытекающих из современных достижений медицинской науки и практики. В их числе — деонтологические требования, связанные со специализацией медицины, диагностической и терапевтической «агрессией», пересадкой органов и тканей, проведением клинических исследований на человеке, с новыми медицинскими технологиями (лечение стволовыми клетками, использование вспомогательных репродуктивных технологий, проведение генетических исследований).

Если говорить об изменениях в системе здравоохранения в нашей стране, что Вас беспокоит, а что вселяет оптимизм?

Настораживает, прежде всего, сокращение коечного фонда и врачебных должностей во многих лечебных учреждениях, ликвидация большого количества больниц, особенно сельских участковых. Дело дошло до того, что в некоторых районных больницах ликвидированы родильные отделения, и их функции переданы межрайонным больницам. Соответственно, добраться до них стало сложнее, и наблюдаются случаи, когда роды происходят «в дороге».

Наряду с этим мне не понятно все большее и большее открытие офисов врачей общей практики в крупных городах. Зачем там нужны такие офисы, если на расстоянии 400–500 м имеется современная поликлиника, где выполняются все необходимые лабораторные и инструментальные диагностические исследования? Другое дело — офисы врача общей практики в сельской местности: там они нужны, но и на селе они не могут заменить сельскую участковую больницу. Для доказательства этого положения



После заседания студенческого научного кружка на кафедре факультетской терапии Пермского медицинского института (1965 г.). В.Н. Сапёров в первом ряду в центре, справа от него асс. Е.В. Модестова

приведу примеры из опыта моей работы в сельской участковой больнице на 25 коек, где был родильный блок на 4 койки.

Помню, в ночное время привезли женщину после криминального аборта с продолжающимся кровотечением. Состояние её было тяжёлым, она не отвечала на вопросы, развивалась анемическая кома. Зная, что в этих условиях только срочная (все решали минуты!) удаление из матки остатков плодного яйца может прекратить кровотечение, я выполнил абразию. Параллельно для улучшения гемодинамики проводилась инфузионная терапия (крови и кровозаместителей у нас не было). Кровотечение прекратилось, и женщина постепенно поправилась.

Вскоре после этого случая в больницу поступила роженица с двойней. Роды начались ещё в домашних условиях и вскоре после поступления родился первый ребёнок. При осмотре оказалось, что второй плод находится в поперечном положении. Из учебников по акушерству я знал, что в большинстве случаев происходит самопроизвольный поворот плода на головное предлежание. Если же в течение 30–40 минут (максимум!) этого не происходит, то необходимо проводить «поворот плода на ножку». Однако у женщины после кратковременного затишья (не более 7–10 минут) схватки возобновились и стали настолько сильными, что создалась реальная угроза разрыва матки. Решено *без промедления* произвести «поворот плода на ножку». После выполнения этого пособия женщина быстро разрешилась вторым ребёнком.

Теперь в том селе, где была «моя» сельская участковая больница, функционирует офис врача общей практики, где работает замечательный врач (этот отзыв принадлежит не мне, а главному терапевту-пульмонологу Минздрава РФ академику РАН Александру Григорьевичу Чучалину, с которым мы вместе посе-

тили этот офис в 2012 г.). Однако у неё нет условий для оказания *всесторонней помощи населению* прикреплённого участка. В связи с этим у первой больной (с криминальным абортom) в условиях офиса врача общей практики не было бы никаких шансов на спасение; весьма сомнительным был бы прогноз для жизни и у второй пациентки (роженицы).

Меня настораживает также «бумажный вал», который сейчас существует в медицине, особенно у врача-терапевта первичного звена (участкового терапевта и врача общей практики). Особенно резко увеличился поток отчётности в 2010 г. Теперь он включает 19 ежедневных отчётов и карт, 9 ежемесячных журналов, 3 ежеквартальных, 6 ежегодных серьёзных «бумаг» и 5 периодически заполняемых отчётов по работе с привилегированными пациентами, т.е. всего 42. Количество единиц информации за последние годы увеличилось в 10 раз (!). В связи с этим, как показало анкетирование терапевтов первичного звена, на больного (первичного и вторичного) вместо положенных 15–12 минут остаётся 3,9–5,1 минуты, т.е. 1/3 выделяемого на больного времени. Работа терапевта первичного звена становится непростительной, несмотря на то что государство выделяет значительную дотацию на зарплату. Этим объясняется тот факт, что из 50 человек, окончивших за последние 3 года интернатуру и ординатуру по терапии при нашей кафедре, *никто (!)* не изъявил желание работать участковым терапевтом при наличии большого количества вакансий на эту работу. И ситуация вряд ли изменится к лучшему, если существенно не уменьшится «бумажная составляющая» в работе участкового терапевта. По предложению главного терапевта Северо-Западного Федерального округа члена-корреспондента РАН Глеба Борисовича Федосеева я сделал доклад на Пленарном заседании конгресса терапевтов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа РФ на тему «Трудности работы терапевтов первичного звена. Что делать?» и опубликовал статью на эту тему в одном из центральных медицинских журналах. Я вник в эту проблему и утверждаю, что сократить «бумажный поток» в работе терапевтов первичного звена не представляет никаких трудностей.

Вселяет оптимизм широкое развитие специализированной медицинской помощи. В Чебоксарах успешно функционируют филиал ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» (это первое учреждение такого рода, организованное акад. С.Н. Фёдоровым на «периферии») и Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования суставов. Но мне ближе по духу сосудистые центры, в частности, сосудистый центр при Республиканской клинической больнице.

И когда на клиническом разборе больного со студентами и врачами в аудитории или учебной комнате мы показываем у больного острым коронарным синдромом или ранними стадиями инфаркта миокарда коронарограмму, демонстрируем сужение на 90–95% или полную окклюзию какого-либо коронарного сосуда, а затем после баллонной ангиопластики со стентированием наблюдаем полное восстановление сосудистой проходимости, я обязательно подчёркиваю аудитории: «В мою бытность студентом мы не могли даже в воображении представить себе, что в обозримом будущем медицина достигнет таких успехов».

Расскажите, пожалуйста, над чем Вы работаете в настоящий момент?

Мы начинаем работать над конспектами лекций по госпитальной терапии. Планируем выпустить два тома: в I томе будут освещены заболевания, которые изучают на V курсе (включая темы для самостоятельной работы студентов), II том охватывает темы, изучаемые на VI курсе лечебного факультета. В I томе собираемся осветить 48 заболеваний. В написании его будут задействованы 8 преподавателей. Все заболевания будут освещаться по единому плану. При наличии стандартов и Национальных рекомендаций по данной нозологической форме они обязательно должны учитываться авторами.

Владимир Николаевич, что бы Вы хотели пожелать коллегам, студентам в наступающем году?

Коллегам в наступающем году желаю побольше хороших учеников, которые со временем должны превзойти учителей в своих достижениях, успехов в педагогической, лечебной и научной деятельности, а студентам — успехов в учёбе и личной жизни; также желаю студентам полюбить медицину и свою будущую работу, а полюбить её можно лишь тогда, когда владеешь необходимыми для работы знаниями и навыками.

Ⓐ



В.Н. Сапёров (в центре у окна) проводит студенческий научный кружок на кафедре внутренних болезней Чувашского госуниверситета (1983 г.)

А.М. Назаров^{1*}, Р.И. Сайфутдинов²¹ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая больница, отделение реанимации и интенсивной терапии»²ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия», кафедра терапии и эндокринологии

АДАПТАЦИЯ РИСК-МЕНЕДЖМЕНТА К КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Резюме

Обзор содержит анализ литературы по имеющимся проблемам оптимизации подходов в лечении ИМ, а также методам управления рисками. Обоснована необходимость разработки и внедрения стратегии риск-менеджмента в клинической практике ИМ, а также задачи, которые следует решить, управляя рисками ИМ. Обозначены риски и инциденты производственных рисков ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, риск-менеджмент.

Abstract

The review contains an analysis of the literature on the problems of optimization approaches in the treatment of myocardial infarction, as well as methods of risk management. The necessity of the development and implementation of the strategy of risk management in clinical practice of myocardial infarction, as well as tasks that should be solved, managing risk of myocardial infarction. Identified risks and incidents of occupational risks of myocardial infarction.

Key words: myocardial infarction, risk management.

БВЛ — больницы восстановительного лечения, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МСК — медицинские страховые компании, ОМС — обязательное медицинское страхование, СМП — скорая медицинская помощь, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска.

Согласно статистическим данным, ССЗ ежегодно уносят в мире 12 млн жизней, при этом в большинстве случаев причиной смерти становится ИМ [17]. В основном пациенты погибают на догоспитальном этапе, а поступление их в стационар происходит со значительным запозданием [6, 8]. Между тем своевременное проведение мероприятий, способствующих значительному снижению летальности, таких как тромболитическая или ангиопластика со стентированием, существенно улучшают дальнейший прогноз течения заболевания [14, 24]. Однако эти меры могут быть реализованы только в случае своевременного обращения пациента к врачу [35]. Как показывает опыт, наиболее перспективным методом является предупреждение ИМ [29, 30]. Снижение смертности от ИБС и ИМ значительно эффективнее от мероприятий первичной профилактики и в меньшей степени — от лечения [5, 25]. Перспективной технологией профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных ИМ в учреждениях первичного звена здравоохранения может стать улучшение существующей системы диспансерного наблюдения. Но в настоящее время в реальной клинической практике диспансеризация как профилактическая технология имеет низкую эффективность [22, 26], т.к. многие её составляющие до конца не разработаны в организационном и методологическом плане [27]. Всё это дик-

тует исключительную важность организационных мероприятий по профилактике, раннему выявлению и адекватному лечению ССЗ, созданию алгоритмов дифференцированного подхода к оказанию помощи на амбулаторно-поликлиническом и стационарном этапах [20]. Проведение таких мероприятий должно быть основано на знании о распространённости ССЗ, ФР, их развития, оценке потребности в различных видах лечебно-диагностической помощи на уровне популяции и целевых групп населения [25]. Решение этих задач возможно с использованием методов риск-менеджмента, включающих в себя выявление, идентификацию, оценку, прогноз и профилактику рисков на всех этапах лечения ИМ — от скорой помощи и поликлиники до стационара и реабилитации.

Возникшее в конце XX в. в развитых странах новое научно-практическое направление риск-менеджмент исследует влияние случайных событий (рисков) на различные сферы человеческой деятельности, в том числе и на здоровье пациентов, наносящих им физический, моральный и экономический ущерб [9]. Научная теория медицинских рисков и технология управления ими в нашей стране только начинают разрабатываться. В общем плане риск — это событие или группа родственных случайных событий, наносящих ущерб объекту, обладающему данным риском [10]. Риск —

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

это нечто, что может произойти, а может и не произойти [7]. Понятие риска и потерь часто используются в одном контексте. Это близкие, но не тождественные понятия. Если вообще нет опасности убытка, то такая ситуация не является рискованной [19]. Вместе с тем существуют серьёзные аргументы в пользу амбивалентности риска, сочетание в нём как негативного, так и позитивного [21]. Риск существует только тогда, когда возможно не единственное развитие событий [11].

В здравоохранении имеют место многочисленные медицинские, организационные, управленческие, психоэмоциональные (психогенные), экономические и другие риски, реализация которых может привести к отрицательным последствиям [4]. Риски могут быть связаны с процессом оказания медицинской помощи [4]: диагностические (риски некорректной диагностики, дефекты информационного взаимодействия и т.д.); лечебные (риски хирургического лечения, риски фармакотерапии, риски взаимодействия специалистов и преемственности оказания медицинской помощи, риски развития осложнений и нежелательных лекарственных реакций); реабилитационные (дефекты реабилитации); пребывание пациента в стационаре (падение, возникновение нежелательных событий).

Предвидение и уменьшение негативных последствий неопределённости ожиданий составляет суть управления риском [7]. В медицине управление риском — это система мер, целью которых является уменьшение повреждающего или уничтожающего воздействия опасности на здоровье, жизнь, имущественное или финансовое положение рискующего и т.д. [9]. Для организатора здравоохранения управление риском следует рассматривать с позиции системы здравоохранения. В этом случае её можно определить как комплекс систем и методов, направленных на обеспечение безопасности медицинской организации: пациентов, персонала и материальных объектов — оборудования, помещений [33]. Через риск реализуется ущерб, приобретая конкретно изменяемые и реальные очертания. Ущерб — ухудшение или потеря свойства объекта. Если объектом выступает человек, то ущерб может выражаться в виде ухудшения его здоровья или возникновения смерти [10]. Иначе — это количественная оценка (критерий) удачного или неудачного исхода [7]. Измерение риска возможно математическим путём с помощью применения теории вероятностей и закона больших чисел на основе статистических данных [7]. Современный подход к управлению рисками базируется на парадигме стоимости риска [7]. Внедрение системы управления рисками (риск-менеджмент) в здравоохранение направлено на повышения эффективности и качества оказания медицинской помощи [1]. Основой управления риском является система или набор мероприятий, направленных на анализ всех инцидентов, связанных с безопасностью пациентов. Международные эксперты, работающие в сфере безопасности пациентов, определили, что для выявления и

оценки ошибок и неблагоприятных событий в медицине оптимально применение следующих методов [1]: анонимный сбор информации об инцидентах; ретроспективный анализ медицинской документации; проведение опросов (интервьюирование) медицинского персонала и пациентов; непосредственное наблюдение за процессом оказания медицинской помощи; отчётность сотрудников организаций здравоохранения об ошибках и неблагоприятных событиях; анализ жалоб и судебных исков пациентов; компьютерный мониторинг электронных баз медицинских данных; патологоанатомические исследования; проведение клиничко-анатомических конференций.

Сущностью риск-менеджмента является построение системы мер внутри организации по противодействию рискам. С точки зрения практической реализации в управлении риском выделяют 5 основных этапов [28]:

- 1) выявление угроз и опасностей;
- 2) оценка и определение, кто и что может быть повреждено и каким образом;
- 3) оценка риска и принятие решений относительно мер предосторожности;
- 4) документальное фиксирование и внедрение;
- 5) пересмотр системы управления риском и обновление.

Анализ риска — начальный этап, имеющий целью получение необходимой информации о структуре, свойствах объекта и прогнозируемых рисках. Собранный информации должно быть достаточно для того, чтобы принимать адекватные решения на последующих этапах. Анализ состоит из идентификации рисков и их оценки. При идентификации рисков (качественная составляющая анализа) определяют все риски, присущие исследуемой системе, уточняют их специфику и изучают факторы, влияющие на них. Идентификация рисков является одним из базовых и основополагающих элементов риск-менеджмента. Под идентификацией рисков понимаются действия, направленные на определение параметров рисков ситуации (что может случиться, где, когда, как и почему?). Оценка — это количественное описание рисков (количественная составляющая), в ходе которого определяются такие их характеристики, как вероятность и размер возможного ущерба [10]. Прогнозирование в риск-менеджменте представляет собой разработку на перспективу изменений состояния объекта в целом и его различных частей, это предвидение определённого события [7]. Следующие этапы — выбор метода воздействия на риски, принятие решения и, наконец, воздействие на риск с целью минимизации возможного ущерба в будущем [10].

В управлении рисками выделяют различные системы и методы, которые помогают специалисту выявлять инциденты рисков, анализировать причины их появления и противодействовать им. Для сбора первичной информации и мониторинга в организации должна

быть система мониторинга и выявления инцидентов. Инцидент, происшествие (incident) — неожиданное и непреднамеренное событие, которое привело к причинению вреда пациенту или медицинскому персоналу, включая смерть, инвалидность, повреждение, заболевание и т.д. [3]. В США существуют национальные агентства, которые имеют систему мониторинга инцидентов, и локальные команды и агентства, которые имеют свои системы мониторинга инцидентов [33]. Менеджмент риска стоит в центре реформы британской системы здравоохранения; ряд стран Европы и Азии демонстрируют растущий интерес к исследованиям безопасности больных и управлению риском, определению ответственности организаций за качество оказываемой помощи, а также её стоимости [2].

Главными инструментами риск-менеджмента в здравоохранении являются модули структурных стандартов качества медицинской помощи, протоколы ведения больных, а также модели конечных результатов труда [6, 34, 34]. Приоритетом управления рисками в медицине является управление качеством лечебно-диагностического процесса и тем самым — обеспечение медицинской безопасности пациента. Безопасность пациентов (patient safety) — предотвращение неблагоприятных исходов или повреждений во время процесса лечения или уменьшение ущерба в случае их наступления.

Высокая смертность и экономический ущерб при ИМ определяет актуальность минимизации рисков у этих больных. Неуклонное снижение смертности от ССЗ в развитых странах определяется в первую очередь целенаправленным лечебным и профилактическим вмешательством в отношении ФР [12, 32]. В качестве инцидентов рисков оказываемой медицинской помощи больным ИМ целесообразно рассматривать сам факт возникновения ИМ, пролонгированную госпитализацию в форме повторных вызовов СМП по поводу острого коронарного синдрома, госпитальную летальность и пребывание в стационаре с превышением стандарта сроков лечения. В реабилитационном периоде ИМ в качестве инцидентов рисков можно считать повторные госпитализации и вызовы СМП в связи с ИБС. Не выполнение реперфузионной терапии, отсутствие направления в БВЛ — это ФР осложнённого течения ИМ, сопровождающегося повышением летальности, увеличением в постинфарктном периоде числа вызовов СМП и повторных госпитализаций по поводу ИБС, возрастанием экономического ущерба [13, 16, 23]. Основными причинами несвоевременного поступления больных ИМ в стационар является поздняя обращаемость за медицинской помощью [14] и пролонгация госпитализации СМП, заключающейся в необходимости повторных вызовах СМП по разным причинам: отказ больного от госпитализации при первом вызове СМП, вызов врачебной бригады при трудностях в диагнозе у фельдшерской бригады СМП, ошибки в диагнозе и т.д. [15]. Можно

выделять группы больных, которым с клинической и экономической точки зрения в первую очередь требуется профилактика ИМ, инвестировать финансовые средства именно в эту категорию больных. Следует пересматривать сроки стационарного лечения ИМ, насколько целесообразно их сокращать. В качестве критерия при этом использовать повторные госпитализации и вызовы СМП по поводу ИБС в постинфарктном периоде, проводя их мониторинг. Мониторинг инцидентов рисков оказания медицинской помощи при ИМ возможен на основе обработки персоналифицированных счетов-реестров МСК, содержащих информацию об обращениях больных во все учреждения здравоохранения, работающих по программе ОМС. В счетах-реестрах указаны паспортные данные больных, их диагнозы, исходы, длительность и стоимость лечения. Кроме этого, лечебно-диагностические учреждения выставляют счета МСК за проведенную реперфузионную терапию, что позволяет при компьютерном анализе персоналифицированных счетов-реестров определить результаты данной терапии и выявить дефекты при её использовании. Мониторинг повторных вызовов СМП при госпитализации больных ИМ и, соответственно, пролонгированную госпитализацию, прогноз развития ИМ у больных стенокардией по их обращаемости за медицинской помощью, результаты лечения больных ИМ методами фибринолитической терапии, ангиопластики и стентирования коронарных артерий, эффективность реабилитации в БВЛ, частоту обращений к кардиологу и участковому терапевту по поводу ИБС при вторичной профилактике ИМ, количество повторных госпитализаций и вызовов СМП в период реабилитации ИМ, а также стоимость лечения — всё это можно определить при анализе персоналифицированных счетов-реестров больных ИМ. Далее путём проведения тематических экспертиз МСК по выявленным инцидентам рисков, совместной работой со скорой помощью, поликлиникой и стационаром выявить причины, ФР лечебно-диагностического процесса, по сути его дефектов. Оценка рисков, их прогноз на основе полученных данных от МСК или фонда ОМС и выработка антирисковых управляющих решений должны проводиться на уровне министерства здравоохранения региона или регионального сосудистого центра. Это и есть система мер по предотвращению рисков, ошибок лечебно-диагностического процесса и в определённой степени система мер по безопасности медицинской помощи. Такой методический подход позволяет достаточно оперативно и объективно определять ущерб от реализации рисков лечебно-диагностического процесса на всех этапах оказания медицинской помощи больным ИМ — поликлиника, СМП, стационар, БВЛ. В дальнейшем составить план по минимизации ущерба от данных рисков и проводить контроль выполнения антирисковых мероприятий на основе анализа, ежемесячно поступаемых от учреждений здравоохранения в МСК персоналифицированных счетов-реестров и мониторинга по ним инцидентов рисков ИМ.

Практическим воплощением такой работы может стать создание Центра управления рисками при министерстве здравоохранения или при регионарном сосудистом центре. Данный центр должен объединить усилия министерства здравоохранения региона, МСК, фонда ОМС, лечебно-диагностических учреждений по управлению рисками в здравоохранении, по улучшению качества и безопасности медицинской помощи, в частности при ИМ. И этот коллективный труд можно организовать с помощью электронных средств; в электронном контуре обратной связи каждая участвующая и заинтересованная группа может отслеживать все результирующие показатели. При этом эффективность риск-менеджмента значительно возрастет. Риск-менеджмент будет способствовать улучшению работы регионарных сосудистых центров, первичных сосудистых отделений, поликлиник и станций СМП в рамках программы «Совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями в РФ».

A

Список литературы

- Бурыкин И.М., Алеева Г.Н., Хафизьянова Р.Х. Управление рисками в системе здравоохранения как основа безопасности оказания медицинской помощи // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 1. www.science-education.ru/107-8463 (дата обращения: 23.07.2014).
- Винсон Ч. Принципы риска и безопасность. Освежающий курс лекций. 7-й выпуск / Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии // Под ред. проф. Э.В. Недашковского. Архангельск: Изд-во Северного государственного университета, 2002. С. 23–31.
- ВОЗ. 8-й форум по вопросам будущего. Управление безопасностью пациентов. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2005. 38 с.
- Вялков А.И., Кучеренко В.З. Организационно-методические аспекты снижения рисков в медицинской практике // Главврач. 2006. № 2. С. 6–11.
- Глазунов И.С. Опыт проведения программы многофакторной профилактики ишемической болезни сердца // Кардиология. 1980 № 7. С. 31–35.
- Гуревич В.С. Современные представления о возможности регрессии атеросклеротического поражения коронарных сосудов в результате фармакотерапии // Сердце. 2007. № 1(33). С. 29–32.
- Иванов А.А., Олейников С.Я., Бочаров С.А. Риск-менеджмент. Учебно-методический комплекс. М.: Изд. центр ЕАОИ, 2008. С. 193.
- Ипатов П.В., Ключев В.М., Ардашев В.Н. Проблема неотложной само- и взаимопомощи при сердечно-сосудистых заболеваниях и пути её решения // Кардиология. 2005. № 3. С. 95–99.
- Кучеренко В.З. Проблемы управления рисками в здравоохранении // Проблемы управления здравоохранением. 2001. № 1. С. 39–43.
- Кучеренко В.З., Сучков А.В. Риски в здравоохранении и проблемы безопасности пациента в медицинской практике // Главврач. 2011. № 3. С. 11–18.
- Лукасевич И.Я. Финансовый менеджмент. Издательство «Национальное образование», 2013. С. 765.
- Масленникова Г.Я. Влияние курения на здоровье населения: место России в Европе // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2002. № 6. С. 17–20.
- Мачитидзе Е.Ц. Ближайшие результаты эндоваскулярной реперфузии миокарда в сравнении с только медикаментозным лечением больных с образующим острым инфарктом миокарда // Дисс. ... канд. мед. наук. Москва, 2010. 93 с.
- Мелентьев И.А., Вершинин А.А., Колесникова Е.А. и др. Клиническое течение ишемической болезни сердца, постинфарктное ремоделиро-
- вание, психологический статус и сроки госпитализации у больных с различными генотипами гена ангиотензинпревращающего фермента // Российский кардиологический журнал. 2006. № 3. С. 6–12.
- Назаров А.М., Борщук Е.Л. Риски пролонгированной госпитализации больных инфарктом миокарда // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 4. www.science-education.ru/118-14045 (дата обращения: 22.07.2014).
- Назаров А.М., Борщук Е.Л. Проблемы вторичной профилактики инфаркта миокарда, пути их решения // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 5. <http://www.science-education.ru/119-14263> (дата обращения: 13.08.2014).
- Переpeč Н.Б., Михайлова И.Е. Современные β-адреноблокаторы: диапазон свойств и обоснование предпочтений // Сердце. 2004. № 3. С. 130–136.
- Пархоменко А.Н., Соколов Ю.Н., Иркин О.И. и др. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST: новые возможности восстановления коронарной и тканевой перфузии. http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2004/l/parkhomenko.htm.
- Сидельников Ю.В., Танасова А.С. Концептуальная интерпретация ситуации выбора // Общественные науки и современность. 2004. № 2. С. 16–23.
- Самородская И.В. Сердечно-сосудистая заболеваемость и факторы риска сердечно-сосудистых событий в РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005. № 3, ч. 2. С. 94–100.
- Соловьёв А.И. Колебательно-маятниковый механизм принятия государственных решений: к обоснованию когнитивной модели // Полис. 2003. № 6. С. 6–10.
- Чазова И.Е. Современные подходы к лечению артериальной гипертензии // Consilium medicum. 2001. С. 11.
- Щетинкина И.Н. Клиническая и фармакоэкономическая эффективность тромболитической терапии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в реальной клинической практике // Дисс. ... канд. мед. наук. Саратов, 2009. 162 с.
- Braunwald E., Antma K., Beasley J. et al. Guidelines ACC/AHA for treatment patients with unstable angina and myocardial infarction without ST segment elevation // Circulation. 2000. Vol. 102. P. 1193–1209.
- Despres J.P. Dyslipidaemia and obesity // Baillieres Clin. Endocr. Metab. 1994. Vol. 8. P. 629–660.
- Doyle A.E. Hypertension and vascular disease // Am. J. Hypertens. 1991. Vol. 4. P. S103–S106.
- Dubus I. et al. Origin and mechanisms of heart failure in hypertensive patients: left ventricular remodelling in hypertensive heart disease // Eur. Heart J. 1993. Vol. 14. P. 76–81.
- Health and Safety Executive. Five steps to risk assessment. <http://www.hse.gov.uk/pubns/indg163.pdf>.
- Kruger J. Breathing during sleep in normal subjects. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994. P. 212–223.
- Krotkiewski M., Bjorntorp P. Impact of obesity on metabolism in men and women // J. Clin. Invest. 1983. Vol. 72. P. 1150–1162.
- Kunpan I.A., Vardosanidze S.L., Vosqanian I.E. Обеспечение безопасности пациентов в хирургическом отделении многопрофильной больницы. Ставрополь, 2004. 153 с.
- Menotti A. et al. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study // Eur. Heart J. 2000. Vol. 21. P. 365–370.
- Overview of medical errors and adverse events / Garrouste-Georges M. et al. // Annals of Intensive Care. 2012. Vol. 2, № 1. P. 2.
- Shishqina I.B., Vardosanidze S.L., Vosqanian I.E., Soroqina N.V. Проблемы безопасности пациентов в современном здравоохранении. Москва, 2006. 336 с.

О.Б. Поселюгина *

ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия», кафедра госпитальной терапии и профессиональных болезней, г. Тверь

КЛИНИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МИКРОАЛЬБУМИНУРИИ У ЖИТЕЛЕЙ ГОРОДА ТВЕРИ

Резюме

С целью изучения частоты встречаемости МАУ и установления её связи с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний среди населения г. Твери в рамках региональной целевой программы по профилактике хронической почечной недостаточности было обследовано 150 жителей г. Твери. У них проводился сбор анамнестических данных, определялся ИМТ, измерялось АД. У всех обследованных проводился скрининговый тест на определение МАУ в утренней разовой порции мочи с помощью тест-полосок «МикроАльбуфан». У 45 (30%) обследованных определялся уровень креатинина крови и рассчитывалась СКФ с помощью формулы Кокрофта–Голта. Проведение теста на МАУ позволило выявить пациентов с факторами риска ССО, протекающих в форме коморбидной патологии. Была выявлена связь МАУ с длительностью АГ и СД, стажем курения, степенью ожирения, СКФ. Более чем у половины пациентов с МАУ диагностирована ХБП 2 стадии, что имеет особое значение, поскольку это определено на амбулаторном этапе. Это позволит расширить возможности раннего выявления ХБП, верификации нозологического нефрологического диагноза, наблюдения пациентов у нефролога и других специалистов.

Ключевые слова: микроальбуминурия, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет.

Abstract

Aim of study — to evaluate prevalence of microalbuminuria and its correlation with other risk factors of cardiovascular diseases in Tver. Study was done as a part of regional program of prophylaxis of chronic renal failure. From 150 patients we analyzed: anamnesis, BMI, blood pressure. For all patients we perform test for microalbuminuria (test strips MicroAlbuphan). In 45 patients (30%) creatinine in blood and GFR (Cocraft–Goldt) were measured. Analysis of microalbuminuria allows to reveal patients with risk of cardiovascular diseases. We reveal correlation of microalbuminuria with diabetes mellitus, duration of arterial hypertension, duration of smoking, obesity, GFR. More than ½ patients demonstrate chronic renal disease of 2 stage. It is very important in case it was found at out-patient department.

Key words: Key words: microalbuminuria, cardiovascular diseases, diabetes mellitus.

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, МАУ — микроальбуминурия, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ХБП — хроническая болезнь почек.

В настоящее время хорошо известно, что МАУ является важнейшим ранним признаком поражения почек и, в частности, проявлением начальной стадии патологии её сосудов (эндотелиальная дисфункция, атеросклероз). Доказано, что в целом МАУ коррелирует с увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности населения [3, 4, 6–8]. Проведённые клинические исследования показали, что даже незначительное повышение экскреции альбумина с мочой чётко ассоциируется со значительным ростом риска ССО, а прогрессирующее со временем увеличение уровня МАУ свидетельствует об ухудшении состояния эндотелия сосудов и, соответственно, обуславливает дополнительное повышение риска неблагоприятного исхода [5]. В России в последние годы отмечен рост заболеваний, приводящих в своём финале к развитию ХБП. Наиболее частыми её

причинами являются СД и АГ. Намного реже причинами возникновения ХБП являются гломерулонефрит (11%) и поликистоз почек (2,5%). Высокое АД не только является важным фактором риска развития ХБП, но и ускоряет прогрессирование поражения почек у других больных [6], в частности при СД. В г. Твери и Тверской области по данным годового отчета Департамента здравоохранения за 2012 г. зарегистрировано 22000 пациентов, страдающих хроническими заболеваниями почек. Учитывая большую распространённость СД и АГ в общей популяции, важное значение имеет поиск ранних признаков поражения почек у больных этими заболеваниями. Крайне значимым является выявление факторов риска, приводящих к развитию ХБП и ССО. Можно полагать, что таким фактором является МАУ. Однако его диагностическое значение пока остаётся

* Контакты. E-mail: poselubina@mail.ru. Телефон: (910) 539-20-42

неясным, особенно при проведении профилактических осмотров населения.

Цель исследования: изучить частоту встречаемости МАУ среди населения г. Твери в рамках региональной целевой программы по профилактике хронической почечной недостаточности и сопоставить её с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы

В г. Твери с 2008 г. и по настоящее время действует «Региональная программа по раннему выявлению, лечению и профилактике почечной недостаточности». В рамках этой программы среди населения г. Твери при проведении профилактических осмотров было обследовано 150 жителей (мужчин — 57; женщин — 93; средний возраст $55 \pm 1,3$ года). В группу обследованных вошли пациенты с СД, АГ, ИБС и т.д., т.е. те, которые составляли группу риска по поражению почек и у которых могла бы быть выявлена МАУ. У них проводился сбор анамнестических данных, которые записывались в специально разработанную анкету, определялся ИМТ, измерялось АД. У всех обследованных проводился скрининговый тест на определение МАУ в утренней разовой порции мочи с помощью тест-полосок «МикроАльбуфан» (компания «Лахема», Чехия). МАУ констатировали при уровне альбумина от 30 до 80 мг/л, более высокая концентрация белка указывала на протеинурию. Степень градации по количественной шкале была следующая: 10, 30, 80, 150, 300, 1000, 5000 мг/л.

Критериями исключения из исследования явились: возраст до 18 и старше 70 лет, протеинурия в анамнезе, инфекция мочевыводящих путей, острые или обострение хронических воспалительных заболеваний почек, гипертермия. Для исключения ложноположительных результатов тест проводили 2 раза с интервалом в 1 неделю. У 45 (30%) обследованных определялся уровень креатинина крови и рассчитывалась СКФ с помощью формулы Кокрофта–Голта [6].

Статистическая обработка данных проведена с помощью прикладной статистической программы Statistica, версия 6,0 — статистический анализ и обработка данных в среде Windows, с использованием описательной статистики, для протяжённых переменных рассчитывали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (сигма). Достоверными считались различия при $p < 0,05$. Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями применяли непараметрический анализ. О силе связи судили по величине и знаку коэффициента F. Достоверными считали корреляции при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате проведённого исследования положительный тест на МАУ был выявлен у 45 человек (30%; 30 — женщин, 15 — мужчин). При анализе частоты выявления МАУ оказалось, что у 70% обследованных выявлена нормоальбуминурия (МАУ < 30 мг/л), у 7% — МАУ = 30 мг/л, у 13% — МАУ = 80 мг/л, у 10% — МАУ = 150 мг/л.

Среди пациентов с положительным тестом на МАУ 45 человек (100%) составили лица с АГ, при этом у 14 (31%) из них был СД. Средняя продолжительность АГ у них составила 7 лет, СД — 15 лет. Далее, в эту группу вошли пациенты с: ИБС (25%), избыточной массой тела (20%), ожирением (13%), хроническим пиелонефритом и гастродуоденитом (3 и 6%), диффузным токсическим зобом (2%). Структура обследованных с положительным тестом на МАУ представлена в *табл. 1*.

Таким образом, у всех обследованных пациентов с МАУ была выявлена АГ, которая у 31% сочеталась с СД, в 20% с избыточной массой тела и в 13% — с ожирением, т.е. у них имелся практически полный набор основных факторов риска ССО.

Анализируя высоту АД у лиц с МАУ, мы выяснили, что у 31 (70%) обследованного имелась 1 степень АГ, у 14 (30%) — 2 степень. При этом выявлена положительная корреляционная связь между высотой АД и степенью МАУ ($p < 0,05$). Следует отметить, что у больных с отрицательным тестом на МАУ частота выявления АГ и СД составила 11 (7%) и 8 (5%) соответственно.

Среди всех обследованных лишь 42 (75%) пациента с эссенциальной АГ получали показанную гипотензивную терапию, не лечились 14 (25%). При этом

Таблица 1. Частота встречаемости различных заболеваний у пациентов с положительным тестом на МАУ (%)

Нозологическая единица	Количество обследованных (n = 45)	Частота встречаемости, %
Эссенциальная АГ, из них:	45	100
СД 1 типа	2	4
СД 2 типа	12	27
ИБС	11	25
Избыточная масса тела	9	20
Ожирение	6	13
Хронический гастродуоденит	3	6
Хронический пиелонефрит	1	3
Диффузный токсический зоб	1	2

у последних и выявлялась МАУ. Следовательно, распространённость МАУ у амбулаторных нелеченных больных эссенциальной АГ среднего возраста более высокая, чем в общей популяции.

Среди всех обследуемых 28% пациентов оказались курильщиками со стажем курения более 10 лет. При этом у 20% из них тест на МАУ был положительным. При проведении корреляционного анализа была выявлена положительная корреляционная связь между стажем курения и степенью МАУ ($p < 0,05$).

Изучалась зависимость ИМТ от степени МАУ. Оказалось, что избыточная масса тела (ИМТ 25–29, 5 кг/м²) выявлялась у 20% обследованных с положительным тестом на МАУ, а ожирение (ИМТ > 30 кг/м²) — у 13%.

У 45 обследованных проводилось деление на группы по СКФ, исходя из общепринятой классификации ХБП [6]. Оказалось, что СКФ (90–130 мл/мин/1,73м²) оказалась в пределах нормы у 25 (56%) (ХБП 1 стадии) и СКФ (60–89 мл/мин/1,73м²) у 20 (44%) пациентов (ХБП 2 стадии). Других стадий ХБП у обследованных установлено не было. Следует отметить, что среди лиц с ХБП 2 стадии 18 (90%) человек были с положительным тестом на МАУ.

Таким образом, оказалось, что у 44% обследованных была выявленная 2 стадия ХБП и большинство из них (90%) составили лица с положительным тестом на МАУ.

Заключение

Проведённое исследование показало, что имеющийся метод выявления МАУ достаточно информативен, надёжен и является простым в применении. Учитывая значительную вариабельность экскреции белка с мочой диагностическое значение имеет не однократное определение МАУ, а не менее чем в двух последовательных анализах мочи.

В ходе проведённого обследования в рамках «Региональной программы по раннему выявлению, лечению и профилактике почечной недостаточности» в г. Твери МАУ была диагностирована у 30% обследованных. Проведение теста на МАУ позволило выявить пациентов с факторами риска ССО, протекающих в форме коморбидной патологии. Наиболее часто МАУ выявлялась у больных АГ, СД, ИБС и у пациентов с ожирением.

Сочетание таких состояний, как АГ, ИБС, СД, ожирение у больных с МАУ, несомненно, взаимноотягщает их течение и ухудшает прогноз. При этом была выявлена связь МАУ с длительностью АГ и СД, степенью ожирения, стажем курения, значением СКФ.

Кроме того, оказалось, что более чем у половины пациентов с МАУ диагностирована ХБП 2 стадии, что имеет особое значение, поскольку свидетельствует о давно существующей патологии. На основании полученных данных можно сделать вывод, что для группы пациентов с МАУ проведение профилактических мероприятий (здоровый образ жизни, рациональное питание, регулярное медицинское обследование, достижение идеальной массы тела и показанное лечение) позволит снизить риск развития ССО. Можно полагать, что как ежегодный скрининг населения на МАУ, так и своевременно начатые лечебно-профилактические мероприятия будут иметь большое значение для улучшения прогноза пациента. Выявление МАУ у лиц ещё на стадии доклинических проявлений болезни сможет существенно повлиять на кардиоваскулярный риск, уменьшить заболеваемость и смертность. Это позволит расширить возможности раннего выявления ХБП, верификации нозологического нефрологического диагноза, наблюдения пациентов у нефролога и других специалистов. Кроме того, даст возможность своевременно начать нефропротективную стратегию (малобелковая диета, кетоаналоги аминокислот, контроль АД, иАПФ, лечение анемии и т. д.). Это чрезвычайно важно для лиц, страдающих АГ и СД, у которых патология сосудов и связанные с ней поражения других органов-мишеней развиваются особенно быстро. Такая стратегия является простой, дешёвой, надёжной и выгодной для здравоохранения и общества в целом как с медицинской, так и с экономической точки зрения [1, 2].

Ⓐ

Список литературы

1. American diabetes association: standards of medical care in diabetes // 2008. Diabetes Care. 2008. Vol. 31 (Suppl. 1). S12–S54.
2. British hypertension society guidelines (BHS-IV) // J. Fam. Pract. 2004. Vol. 53. P. 528–550.
3. Gerstein H.C., Mann J.F., Yi Q. et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals // JAMA. 2001. Vol. 286. P. 421–426.
4. Karalliedde J., Viberti G. Microalbuminuria and cardiovascular risk // Am. J. Hypertens. 2004.; Vol. 17. P. 986–993.
5. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. 2007. Vol. 25. P. 1105–1187.
6. National clinical guidelines. GFCF. Moscow, 2010. 592 p. (Национальные клинические рекомендации. ВНОК. Москва, 2010. 592 с.).
7. Pedrinelli R., Dell'Omo G., Di Bello V. et al. Microalbuminuria, an integrated marker of cardiovascular risk in essential hypertension // J. Hum. Hypertens. 2002. Vol. 16. P. 79–89.
8. Volpe M. Microalbuminuria screening in patients with hypertension: recommendations for clinical practice // Int. J. Clin. Pract. 2008. Vol. 62. № 1. P. 97–108.

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

Эгипрес®

амлодипин + рамиприл

♥ Двойная
уверенность



Lázár
L'Orspark
Фотосъемка: проведена
в конном парке братьев Лазар
www.lazar-team.hu



08 2014

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭГИПРЕС® (амлодипин + рамиприл)

Форма выпуска. По 30 капсул в упаковке, содержащих амлодипина безилат+рамиприл 5+5 мг, 5+10 мг, 10+5 мг, 10+10 мг, соответственно. **Показания к применению.** Артериальная гипертензия. **Способ применения и дозы.** По 1 капс. 1 р./сут. **Противопоказания.** Артериальная гипотензия, острый инфаркт миокарда, декомпенсированная ХСН, стеноз клапанов сердца и обструктивные кардиомиопатии, стеноз почечных артерий, ангионевротический отек в анамнезе, тяжелая почечная недостаточность (СКФ < 20 мл/мин), беременность, лактация; детский возраст. **С осторожностью** применять при любом риске гипотензии, тяжелой ХСН, гиперкалиемии, гипонатриемии, единственной почке. **Побочные эффекты.** Отеки лодыжек и стоп, сердцебиение, гипотензия (в т.ч. ортостатическая), ощущение жара, утомляемость, сонливость, головокружение, головная боль, диспепсия, сухой кашель, кожная сыпь, миалгия, гиперкалиемия. Рег. номер, ЛП-002402 от 18.03.2014.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

ЗАО «Фармацевтический завод «ЭГИС» (Венгрия).
Представительство в России: г. Москва, 121108, ул. Ивана Франко, 8.
Тел: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Ю.А. Сорокина *, Л.В. Ловцова

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»,
кафедра общей и клинической фармакологии, г. Нижний Новгород

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА (литературный обзор)

Резюме

Данный обзор литературы посвящён проблеме интерпретации научных изысканий в области полиморфизма различных генов, в частности гена эндотелиальной синтазы азота. Трудность заключается в правильной оценке ассоциаций аллелей и различных состояний, которые имеют клиническое значение. Особенно важно точное определение ассоциаций полиморфизма генов при СД, поскольку данное заболевание чаще всего приводит к микро- и макроангиопатиям. Информация о подобных ассоциациях и связях предоставляет возможности для поиска новых тактик и мишеней для воздействия, что развивает персонализированный подход к терапии пациентов с СД.

Ключевые слова: эндотелиальная синтаза оксида азота, ассоциации, полиморфизм гена, сахарный диабет.

Abstract

This review is devoted to a problem of interpretations of scientific data in the field of genes polymorphism researches, especially endothelial nitric oxide synthase. It is difficult to evaluate gene associations with variety of clinically significant conditions. To define associations is essential in patients with diabetes mellitus because of its cardiovascular complications. The data about associations gives us abilities to develop new targets and tactics, providing personal approach to a disease management.

Key words: endothelial nitric oxide synthase, associations, gene polymorphism, diabetes mellitus.

ДН — диабетическая нефропатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, МС — метаболический синдром, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет.

Оксид азота играет важную роль в регуляции функционального состояния эндотелия и сосудистого тонуса, в том числе и у больных СД [17]. Образование оксида азота катализирует группа ферментов — синтазы оксида азота (NO-синтазы). NO-синтазы были впервые описаны в 1989 г., три основные формы ферментов выделены в период с 1991 по 1994 г. Эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS) — одна из синтаз человека, кодируемая геном NOS3 на 7-й хромосоме. Фермент eNOS и ген eNOS3 были описаны в 1992–1993 гг. [14]. Затем полиморфизм гена был описан более детально (табл. 1).

С момента открытия полиморфизма гена эндотелиальной синтазы азота проводится активный поиск ассоциаций различных комбинаций аллелей генов и различных заболеваний, в первую очередь речь идёт о СД 2 типа. Доказано, что модификация полиморфизма гена eNOS3 связана с оксидативным стрессом [8]. Изучалась возможность полиморфизма генов, в частности, eNOS3(Glu298 Asp) и конечных продуктов гликозилирования в дифференцированном ответе клеток на гипергликемию. Показано, что наличие данного генотипа способствует развитию эндотелий-зависимых сосудистых осложнений [7].

Таблица 1. Синтазы оксида азота

Фермент	Локализация	Лocus	Полиморфизм	Риск заболеваний	Пост-трансляционная модификация	Авторы
eNOS	Экстрацеллюлярно	7q36	-786CC Clu298Asp(rs1799983) 27bpVNTR (intron4)	ИБС, артериальная гипертензия	Не репортировано	Thameem и соавт. (2008)
iNOS	Интрацеллюлярно	17p13.1	Ser608Leu(rs2297518)	Нет риска заболеваний	Нет ассоциаций	Макус и Petrovic (2012)

Примечание: eNOS — эндотелиальная синтаза оксида азота; iNOS — индуцибельная синтаза оксида азота.

* Контакты. E-mail: lzwx@inbox.ru. Телефон: (831) 421-53-67

Исследовались ассоциации между интроном 4 VNTR эндотелиальной синтазы азота и развитием хронических осложнений у больных СД 2 типа (Иран, М. Mehrab-Mohseni, 2011). Показано, что ассоциации выше у пациентов без осложнений диабета. Это свидетельствует о различном эффекте полиморфизма гена eNOS на развитие микроангиопатий у больных СД 2 типа [16].

В 2009 г. опубликованы результаты метаанализа полиморфизма в гене eNOS (G894T (Glu289Asp), 4b/a, T-786C) у 7401 больного СД и ДН по сравнению с 8046 пациентами контрольной группы. Метаанализ показал, что G894 T значимо ассоциирован с выраженной ДН у лиц с СД 2 типа в Восточной Азии [29].

В 2010 г. опубликованы результаты метаанализа трёх полиморфизмов eNOS (G894T (Glu289Asp), 4b/a, T-786C) и их связи с риском развития ДН на основании 28 исследований, включавших 10364 пациента. Аллель 894T негативно ассоциировалась у лиц европейского происхождения, но позитивно — у лиц из Восточной Азии. Аллель T-786C была значима у всех обследованных пациентов [26].

Ассоциации трёх полиморфизмов гена эндотелиальной синтазы оксида азота (894G>T, 786T>C, 27-bp-VNTR) с риском развития ДН у больных СД 2 типа исследованы и другими авторами (Shoukry, 2012). В исследование было включено 400 пациентов, страдающих СД 2 типа, в том числе 200 — с нефропатией. Аллель C 786T>C и T аллель для 894G>T встречались гораздо чаще у пациентов с ДН ($p < 0,001$). Показано, что эти аллели генетически детерминируют развитие ДН у больных СД 2 типа [23]. В то же время другими авторами не замечена связь между 894G>T, 786T>C, 27-bp-VNTR полиморфизмом eNOS у больных СД 2 типа [22]. Результаты метаанализа, проведённого группой других исследователей (Гонконг, 2011), включавшего 3893 пациента с ДН и 3161 пациента контрольной группы (с СД, без нефропатии) также показали, что полиморфизм гена eNOS, а именно G894T и E786C, больше значим для азиатской популяции, чем для лиц европеоидной расы [13].

С другой стороны, некоторые авторы вообще не находят взаимосвязи между eNOS Glu298Asp (rs1799983), eNOS 4a/b and iNOS Ser608 Leu (rs2297518) и ДН у больных СД 2 типа [13].

В 2010 г. проведено изучение взаимосвязи eNOS и ДН у пациентов с СД 1 типа [15]. Обследовано 1105 пациентов с СД 1 типа, осложнённым нефропатией, и 862 пациента контрольной группы с нормальной экскрецией альбумина в моче. Показано, что A аллель гена 1800783 — значительный фактор риска развития нефропатии у пациентов с СД 1 типа.

Учитывая большую значимость нефрокардиального синдрома, особое внимание уделяется выявлению

взаимосвязи полиморфизма eNOS с выраженностью кардиоренальных нарушений. Так, наличие 894G>T eNOS3 изучалось у 311 пациентов с различной стадией нефропатии в течение 38 месяцев. При этом оценивали три конечные точки: прогрессирование ДН, большие кардиоваскулярные события и все случаи смерти за время наблюдения. Показано, что наличие генотипа 894G>T eNOS3 является существенным фактором риска не только прогрессирования ДН (ОШ = 1,843), но и больших кардиоваскулярных событий (ОШ = 2,515) [9].

Проводится также поиск маркёров прогрессирования и диабетической ретинопатии. Изучены ассоциации двух полиморфизмов гена эндотелиальной синтазы оксида азота (894G>T, 27-bp-VNTR) с развитием пролиферативной ретинопатии у 577 больных СД 2 типа. Показано, что наличие генотипа 4a/4a в 27-bp-VNTR указывает на 3–4-кратное увеличение риска развития диабетической пролиферативной ретинопатии у больных СД 2 типа [4]. По данным других авторов, полиморфизм -786C/T у больных СД 1 типа также может быть фактором предрасположенности к развитию ретинопатии у этой категории больных. Данные получены при обследовании 249 британцев европеоидной расы, больных СД 1 типа [2].

В 2012 г. опубликованы результаты метаанализа, включавшего 21 клиническое исследование (8111 пациентов). Оценивались ассоциации eNOS3 4b/a, T-786C и G894T и диабетической ретинопатии. Показано, что наличие 4a аллели и 4b/a eNOS3 обладает защитным эффектом против диабетической ретинопатии у больных СД 2 типа. Наличие C аллели T-786C может быть защитным фактором от пролиферативной диабетической ретинопатии. При этом не доказана значимость G894 T в развитии ретинопатии [28].

В 2009 г. показано, что между полиморфизмом eNOS (4a/b, -786T/C) и ИБС у больных СД с ожирением существует определённая взаимосвязь. Обследовано 1313 пациентов, из которых у 939 отмечался значимый стеноз одной и более коронарной артерии (больше 50%). Наличие 4a/b, -786T/C изучалось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Между -786 T/C полиморфизмом и патологией коронарных артерий у больных СД и ожирением не было обнаружено значимой взаимосвязи. В то же время наличие генотипа 4a/b у данной категории больных встречалось в 3–4 раза чаще [24]. Одновременно с этим, полиморфизм eNOS3 (G894T) связан с риском ишемического инсульта у китайской популяции больных СД 2 типа [11].

В 2013 г. опубликованы данные об ассоциации eNOS3 4b/a, T-786C и G894T с МС [10]. В исследование включено 339 пациентов с МС и 783 пациента без МС, находящихся на лечении в Центральном тайваньском госпитале. T-786C TC+CC значимо

ассоциировались со снижением риска МС (ОИШ = 0,63). Интрон 4b/a генотипа также ассоциирован со снижением риска МС (ОИШ = 0,68).

Кроме того, авторами показано, что у лиц с ожирением наличие G894T генотипа играет значимую роль по сравнению с лицами контрольной группы (ОИШ = 1,65) [10].

Анализу полиморфизма гена eNOS3 (G894T) и ожирения как детерминанты риска СД 2 типа у 14 374 участников из США в рамках объединённого исследования по изучению риска атеросклероза была посвящена статья J. Bressler, J.S. Pankow, J. Coresh, E. Boerwinkle, опубликованная в 2013 г. [3]. Среди участников было 728 пациентов с СД 2 типа (афроамериканцев) и 980 — европеоидной расы. В исследовании показано, что взаимосвязь между указанными параметрами отмечается только у лиц европеоидной расы [3].

В 2013 г. доказана ассоциация полиморфизма гена eNOS3 (4b/a и G894T) с СД 2 типа. Метаанализ включал 19 статей с вовлечением 8009 пациентов с 4b/4a VNTR и 19 статей с вовлечением 8600 пациентов с G894 генотипом. Установлено, что при наличии 4a ОИШ риска СД 2 типа равен 1,32. Наличие 894T аллели ассоциировано с увеличенным риском СД 2 типа (ОИШ = 1,14). Следовательно, данные метаанализа показали, что наличие eNOS3 гена 4b/a VNTR и G894T полиморфизма ассоциируется с риском СД 2 типа [6], хотя в другом исследовании однозначного ответа на этот вопрос не получено [24].

Группой учёных из Японии по результатам восьмилетнего проспективного исследования выявлено пять возможных генетических вариантов, связанных с оксидативным стрессом и приводящих к развитию сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа [8]. В исследование включено 1977 больных СД 2 типа из Японии без отягощённого сердечно-сосудистого анамнеза в возрасте 60 лет. Определяли полиморфизм SODs (Val16Ala), eNOS3(G894T), NAD(P)Hoxidasep22phox(СУВА)С242Т, миелопероксидазы (G-463A). Установлено, что одиночная ассоциация не показала статистической значимости между каждым полиморфизмом. При этом при наличии у пациента более четырёх прооксидантных аллелей риск сердечно-сосудистых катастроф увеличивался в 2,92 раза [8]. Следовательно, целесообразно учитывать не одну, а несколько ассоциаций.

Следует отметить, что полиморфизм эндотелиальной синтазы оксида азота ассоциирован не только с СД. В последнее время доказано, что -786T>C полиморфизм eNOS3 ассоциируется с увеличенным риском рака (ОИШ = 1,30) [27], в частности мочевого пузыря [20]. Имеется также информация об ассоциации полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота с хронической обструктивной болезнью лёгких [7].

Показано, что полиморфизм eNOS3-rs1799983 (Glu298Asp) ассоциируется с уровнем артериального давления у подростков [5]. Кроме того, метаанализ, включающий 17 независимых исследований (1792 больных и 2411 пациентов контрольной группы), показал, что полиморфизм eNOS3-rs1799983 (Glu298Asp) ассоциируется с риском рака предстательной железы [25].

Исследования полиморфизма гена синтазы оксида азота имеют большое практическое значение, поскольку не только предоставляют возможность прогнозирования осложнений и исходов СД, но и являются основой для коррекции экспрессии позитивных комбинаций.

Так, изучено влияние «тощаковой» глюкозы на фоне интенсифицированной инсулинотерапии и влияние полиморфизма гена eNOS на развитие рестеноза/ампутации/смерти в течение 6 месяцев после периферической ангиопластики у пациентов с СД 2 типа. 46 пациентов были рандомизированы в 2 параллельные группы. В 1-й группе больные получали гларгин + глюлизин, во 2-й группе — гларгин + пероральные сахароснижающие препараты. Определяли методом полимеразной цепной реакции полиморфизм eNOS (rs 753482-A>C) и циркуляцию клеток-предшественников CD34(+) и CD34(+)KDR(+). Хотя в 1-й группе с интенсифицированной инсулинотерапией HbA_{1c} (гликированный гемоглобин) был значительно меньше ($6,9 \pm 1,3\%$ vs $7,6 \pm 1,2\%$, $p < 0,05$), в этой группе отмечено небольшое количество конечных точек (рестеноз/ампутация, смерть) (52 и 65% соответственно, $p = 0,59$). При наличии rs753482-AC+CC по сравнению с rs753482-AA статистически значимо увеличилось количество изучаемых конечных точек (79% по сравнению с 42%, ОИШ = 5,3 доверительный интервал 95%, $p < 0,02$). Базальный уровень CD34(+) и CD34(+)KDR(+) был выше в группе rs753482-AA (166,2 по сравнению с 63,1, $p < 0,01$). В конце исследования уровень CD34(+)KDR(+) был выше в группе интенсифицированной инсулинотерапии и с полиморфизмом rs753482-AA по сравнению с терапией во 2-й группе и с полиморфизмом rs753482-AC+CC. На основании полученных данных был сделан вывод о том, что выявлены новые предикторы рестеноза, такие как полиморфизм eNOS (rs 753482-A>C SNP) и циркуляция клеток-предшественников [19].

В эксперименте также показано, что лечение низкими дозами аторвастатина, лозартана и их комбинацией увеличивает экспрессию вазоактивно-связанных генов у крыс. Так, после 6 недель приёма указанных препаратов экспрессия eNOS3 увеличивалась в 1,4 раза, что сопровождалось увеличением уровня NO и позитивно коррелировала с релаксацией аорты. Эти данные свидетельствуют об эффекте «низкодозового фармакологического подхода» [12].

Patel и соавт. провели уникальное в своём роде исследование по изучению полиморфизмов генов, окислительного стресса и индуцированной гипергликемией эндотелиальной дисфункции у больных СД [18]. Авторы выдвинули гипотезу о формировании эпигенетически регулируемой сосудистой метаболической памяти.

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о том, что идентифицированные геномные фенотипы и соответствующие функциональные изменения эндотелия могут дать информацию о возможности приоритетного и оптимального терапевтического воздействия в каждом конкретном случае, что и является целью наших дальнейших исследований.

Ⓐ

Список литературы

1. *Aminuddin F.* Nitric oxide synthase polymorphisms, gene expression and lung function in chronic obstructive pulmonary disease // *BMC Pulm Med.* 2013. Vol. 13. P. 64.
2. *Bazzaz J.T.* eNOS gene polymorphism association with retinopathy in type 1 diabetes // *Ophthalmic Genet.* 2010. Vol. 31, № 3. P. 103–107.
3. *Bressler J.* Interaction between the NOS3 gene and obesity as a determinant of risk of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, № 11. P. 3–12.
4. *Cilenšek I.* The 4a/4a genotype of the VNTR polymorphism for endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene predicts risk for proliferative diabetic retinopathy in Slovenian patients (Caucasians) with type 2 diabetes mellitus // *Mol. Biol. Rep.* 2012. Vol. 39, № 6. P. 7061–7067.
5. *Grøntved A.* et al. NOS3 variants, physical activity, and blood pressure in the European Youth Heart Study // *Am. J. Hypertens.* 2011. Vol. 24, № 4. P. 444–450.
6. *Jia Z.* et al. Association of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis // *Endocr. J.* 2013. Vol. 60, № 7. P. 893–901.
7. *Joshi M.S.* Effects of human endothelial gene polymorphisms on cellular responses to hyperglycaemia: role of NOS3 (Glu298Asp) and ACE (I/D) polymorphisms // *Diab. Vasc. Res.* 2011. Vol. 8, № 4. P. 276–283.
8. *Katakami N.* et al. Accumulation of oxidative stress-related gene polymorphisms and the risk of coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes - An 8-year prospective study // *Atherosclerosis.* 2014. Vol. 235, № 2. P. 408–414.
9. *Kuricova K.* et al. NOS3 894 G>T polymorphism is associated with progression of kidney disease and cardiovascular morbidity in type 2 diabetic patients: NOS3 as modifier gene for diabetic nephropathy? // *Kidney Blood Press Res.* 2013. Vol. 38, № 1. P. 92–98.
10. *Liu C.S.* et al. Association between endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and risk of metabolic syndrome // *Dis. Markers.* 2013. Vol. 34, № 3. P. 187–197.
11. *Luk A.O.* et al. Predictive role of polymorphisms in interleukin-5 receptor alpha-subunit, lipoprotein lipase, integrin A2 and nitric oxide synthase genes on ischemic stroke in type 2 diabetes, an 8-year prospective cohort analysis of 1327 Chinese patients // *Atherosclerosis.* 2011. Vol. 215, № 1. P. 130–135.
12. *Lunder M.* et al. Treatment with low-dose atorvastatin, losartan, and their combination increases expression of vasoactive-related genes in rat aortas // *Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 18, № 2. P. 177–183.
13. *Makuc J., Petrovic D.* No association between NOS2 and NOS3 polymorphisms and diabetic nephropathy in type 2 diabetics // *Cent. Eur. J. Biol.* 2012. Vol. 7. P. 404–410.
14. *Marsden P.A.* et al. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene // *J. Biol. Chem.* 1993. Vol. 268. P. 17478–17488.
15. *McKnight A.J.* et al. Genetic polymorphisms in nitric oxide synthase 3 gene and implications for kidney disease: a meta-analysis // *Am. J. Nephrol.* 2010. Vol. 32, № 5. P. 476–481.
16. *Mehrab-Mohseni M.* et al. Endothelial nitric oxide synthase VNTR (intron 4 a/b) polymorphism association with type 2 diabetes and its chronic complications // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011. Vol. 91, № 3. P. 348–352.
17. *Monisha B., Vats P.* Reactive metabolites and antioxidant gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus // *Indian Journal of Human Genetics.* 2014. Vol. 20, № 1. P. 10–19.
18. *Patel H.* et al. Hyperglycemia induces differential change in oxidative stress at gene expression and functional levels in HUVEC and HMVEC // *Cardiovasc. Diabetol.* 2013. Vol. 12. P. 14.
19. *Piatti P.M.* et al. Effect of normalization of fasting glucose by intensified insulin therapy and influence of eNOS polymorphisms on the incidence of restenosis after peripheral angioplasty in patients with type 2 diabetes: a randomized, open-label clinical trial // *Acta Diabetol.* 2013. Vol. 50, № 3. P. 373–382.
20. *Ryk C.* et al. Polymorphisms in nitric-oxide synthase 3 may influence the risk of urinary-bladder cancer // *Nitric Oxide.* 2011. Vol. 25, № 3. P. 338–343.
21. *Saini V., Bhatnagar M.K.* Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp (G894T) gene polymorphism in coronary artery disease patients with type 2 diabetes mellitus // *Diab. Metab. Syndr.* 2012. Vol. 6, № 2. P. 106–109.
22. *Santos K.G.* et al. Association of eNOS gene polymorphisms with renal disease in Caucasians with type 2 diabetes // *Diab. Res. Clin. Pract.* 2011. Vol. 91, № 3. P. 353–362.
23. *Shoukry A.* et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and the risk of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus // *Genet. Test Mol. Biomarkers.* 2012. Vol. 16, № 6. P. 574–579.
24. *Vasku A.* et al. Association of the eNOS 4a/b and -786T/C polymorphisms with coronary artery disease, obesity and diabetes mellitus // *Folia Biol. (Praha).* 2009. Vol. 55, № 5. P. 187–191.
25. *Wu J.H.* et al. Association of endothelial nitric oxide synthase gene rs1799983 polymorphism with susceptibility to prostate cancer: a meta-analysis // *Tumour Biol.* 2014. Vol. 35, № 7. P. 7057–7062.
26. *Zeng Z.* et al. A meta-analysis of three polymorphisms in the endothelial nitric oxide synthase gene (NOS3) and their effect on the risk of diabetic nephropathy // *Hum. Genet.* 2010. Vol. 127, № 4. P. 373–381.
27. *Zhang Y.* et al. The -786T > C polymorphism in the NOS3 gene is associated with increased cancer risk // *Tumour Biol.* 2014. Vol. 35, № 4. P. 3535–3540.
28. *Zhao S.* et al. Nitric oxide synthase 3 (NOS3) 4b/a, T-786C and G894T polymorphisms in association with diabetic retinopathy susceptibility: a meta-analysis // *Ophthalmic Genet.* 2012. Vol. 33, № 4. P. 200–207.
29. *Zintzaras E., Papathanasiou A.A., Stefanidis I.* Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and diabetic nephropathy: a HuGE review and meta-analysis // *Genet. Med.* 2009. Vol. 11, № 10. P. 695–706.

Т.Е. Кузнецова*, Н.Ю. Боровкова

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»,
кафедра госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика, г. Нижний Новгород

ЦИСТАТИН С В ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Резюме

В статье рассматривается возможность использования показателя цистатина С как чувствительного маркера для диагностики ранних стадий ХБП у больных с ХСН. Этот показатель был достоверно выше у больных в сравнении со здоровыми и увеличивался с утяжелением ФК ХСН. СКФ, рассчитанная с помощью цистатина С, выявляла более раннее её снижение, начиная уже со II ФК ХСН.

Ключевые слова: цистатин С, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек.

Abstract

The article discusses the use of cystatin C as an indicator of a more sensitive marker for the diagnosis of early stages of CKD in patients with chronic heart failure (CHF). Indicator cystatin C was significantly higher in patients with CHF compared with healthy and increases with worsening functional class CHF. Glomerular filtration rate by cystatin C to detect a reduction in its earliest beginning with functional class II CHF.

Key words: cystatin C, chronic heart failure, chronic kidney disease.

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

ХСН, распространённость которой продолжает неуклонно возрастать, остаётся одной из значимых проблем в клинической практике [4, 5]. В свою очередь на течение ХСН, ухудшая дальнейший прогноз, оказывает влияние почечная дисфункция [4, 6]. Данные результатов объединённого метаанализа 8 клинических исследований (18634 пациента) свидетельствуют о том, что частота ухудшения функции почек при ХСН регистрируется в среднем до 25% случаев [9]. В то же время диагностика ХБП на её начальных стадиях у больных ХСН остаётся недостаточно изученной. При этом раннее выявление признаков ХБП у больных ХСН позволят своевременно начать нефропротективную терапию [6].

Считается, что основным диагностическим критерием ХБП является СКФ [15, 16]. В повседневной практике для оценки почечных функций на протяжении многих лет традиционно было принято использовать показатель эндогенного креатинина в плазме крови и СКФ, рассчитанную по его уровню (формула Кокрофта–Голта, MDRD) [16, 21, 26]. Позже был разработан наиболее универсальный метод расчёта СКФ, работающий на любой стадии ХБП — уравнение СКD-EPI [16]. Однако на современном этапе до-

стоверность этих методов не является абсолютной, что требует дальнейшего продолжения поиска способа или вещества, надёжно отражающего фильтрационную способность почки [2, 16].

В настоящее время наиболее точным эндогенным маркером СКФ признан цистатин С [12, 14, 18, 20, 23, 25], который представляет собой основной пептид, состоящий из 122 аминокислотных остатков с молекулярной массой около 13 кДа (13343–13359 Да). Он является важным экстрацеллюлярным ингибитором цистеиновых протеиназ, принадлежащих ко второму типу суперсемейства цистатинов [10, 11, 17, 19, 24]. Структура гена цистатина С и его промотора определяет высокую стабильность биосинтеза этого ингибитора цистеиновых протеиназ. Постоянство продукции предохраняет организм от неконтролируемой активации протеолиза. В силу этих обстоятельств продукция цистатина С считается мало зависящей от воспаления, опухолевого роста, возраста, пола, мышечной массы и степени гидратации организма [7, 8, 13, 24, 27]. При вовлечении в патологический процесс почек, фильтрация цистатина С в почках ухудшается, что приводит к повышению его содержания в крови.

* Контакты. E-mail: lunscoe@yandex.ru. Телефон: (831) 225-18-03

С учётом вышеизложенного поиск ранних маркёров нарушения функционального состояния почек у больных с ХСН может способствовать своевременному формированию тактики их лечения.

Цель исследования: анализ признаков ХБП у больных с ХСН с помощью показателя цистатина С в реальной клинической практике.

Материалы и методы

В исследование были включены 110 пациентов (61 женщина и 49 мужчин) с ХСН I–IV ФК кардиологического отделения Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко. Средний возраст больных составил $64,5 \pm 8,1$ года. Для оценки степени тяжести и стадии ХСН были использованы критерии, определённые в Национальных рекомендациях ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (2013) [3]. Группу контроля составили 20 здоровых добровольцев. В исследование не включались больные с первичной патологией почек и сахарным диабетом.

Всем больным выполняли клиническое и лабораторно-инструментальное обследование. Уровень креатинина изучали в плазме венозной крови по методу, основанному на реакции Яффе, с использованием диагностических систем ООО «Ольвекс Диагностикум», уровень мочевины — с помощью диагностического набора «Диаком Н» на анализаторе «СтатФакс» (Россия). Цистатин С определяли в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим тестом с помощью диагностического набора DiaSys (Германия). Нормальными значениями считали 0,58–1,02 мг/мл (Ноек, 2003). Для оценки фильтрационной функции почек рассчитывали СКФ по уровню креатинина крови соответственно по формулам MDRD (2009), СКД-EPI (2011), а также по уровню цистатина С крови по формуле Ноек и соавт. (2003): $СКФ [мл/мин/1,73м^2] = (80,35 / \text{цистатин С} [мг/мл]) - 4,32$ [15, 22, 28]. Стадии ХБП оценивались по классификации К/DOQI (2002, 2010) [15, 16]. Наличие признаков почечной недостаточности

оценивали по классификации С.И. Рябова (2000). Статистическая обработка проведена с помощью статистической компьютерной программы Statistica 6.0. Для описания распределения показателя определяли среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm m$). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате исследования I ФК ХСН был установлен у 19 (17,3%), II ФК ХСН — у 46 (41,8%), III ФК ХСН — у 37 (33,6%) и IV ФК — у 8 (7,3%) больных (рис. 1). Причинами развития ХСН являлись: АГ — у 40 (36,4%), ИБС — у 36 (32,7%), сочетание АГ и ИБС — у 34 (30,9%) пациентов (рис. 2).

При обследовании в целом по группе у больных с ХСН показатели креатинина и мочевины крови оставались в пределах принятых значений нормы,

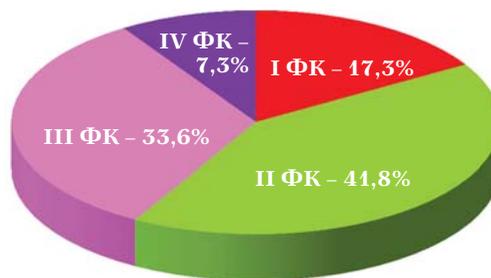


Рисунок 1. Распределение больных по ФК ХСН

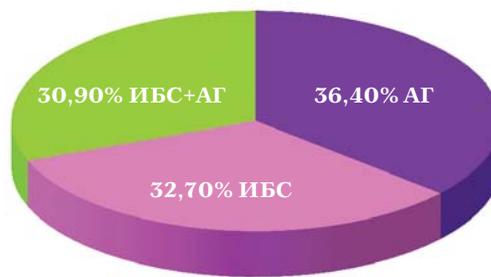


Рисунок 2. Распределение больных по этиологии ХСН

Таблица 1. Показатели функционального состояния почек у больных ХСН в сравнении со здоровыми в целом по группе ($M \pm m$)

Показатели	Основная группа (больные с ХСН)	Контрольная группа (здоровые)
Мочевина крови, ммоль/л	$6,7 \pm 1,2$	$6,5 \pm 1,7$
Креатинин крови, мкмоль/л	$92,2 \pm 16,7$	$65,2 \pm 20,2$
СКФ по MDRD, мл/мин/1,73 м ²	$77,6 \pm 15,9$	$102,3 \pm 13,1$
СКФ по формуле СКД-EPI, мл/мин/1,73 м ²	$79,3 \pm 17,1$	$90,2 \pm 13,2$
Цистатин С, мг/л	$1,4 \pm 0,3^*$	$0,61 \pm 0,2$
СКФ по формуле Ноек по уровню цистатина С, мл/мин/1,73 м ²	$57,7 \pm 15,2^{**}$	$112,0 \pm 10,1$

Примечание: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$ — достоверность различия показателей в основной и контрольной группах.

Таблица 2. СКФ, рассчитанная по разным формулам у больных ХСН (M ± m)

Показатели СКФ	Основная группа (больные с ХСН)				Контрольная группа (здоровые)
	I ФК	II ФК	III ФК	IV ФК	
СКФ по MDRD, мл/мин/1,73 м ²	91,1 ± 12,1	89,2 ± 14,1	66,5 ± 11,2*	58,2 ± 10,1*	102,3 ± 13,1
СКФ по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	85,2 ± 11,2	84,3 ± 13,1	63,2 ± 13,1*	62,2 ± 11,1*	90,2 ± 13,2
СКФ по формуле Ноек, мл/мин/1,73 м ²	73,8 ± 15,1	60,3 ± 11,2**	55,3 ± 10,1**	53,3 ± 11,1**	112,0 ± 10,1

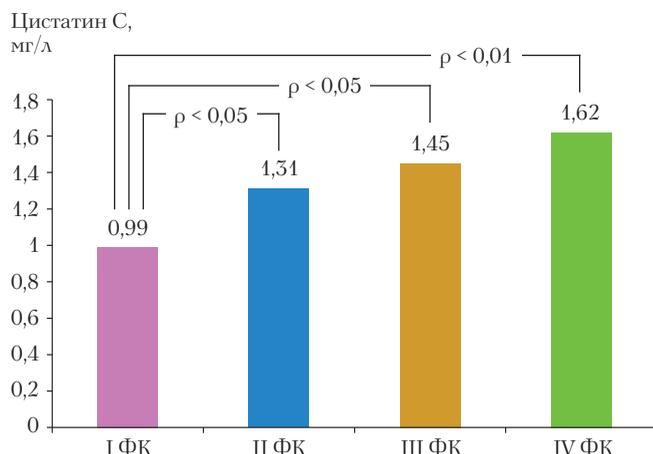
Примечание: * — p < 0,01; ** — p < 0,001 — достоверность различия показателей в основной и контрольной группах.

не выявляя признаков почечной недостаточности (С.И. Рябов, 2000). При этом расчётные СКФ по формулам MDRD и СКД-ЕРІ оказывались незначительно снижены. Одновременно уровень цистатина С был повышен у 60 (54,5%) больных с ХСН (табл. 1).

Обращало внимание, что СКФ, рассчитанная по формуле Ноек с помощью цистатина С, выявляла более низкие значения по сравнению со значениями, определяемыми по концентрации креатинина крови (формулы MDRD и СКД-ЕРІ). Это свидетельствовало о большей чувствительности подсчёта СКФ для определения признаков почечной дисфункции у больных с ХСН с помощью показателя цистатина С.

С утяжелением ФК ХСН уровень цистатина С имел тенденцию к увеличению (рис. 3). Одновременно при анализе внутри группы больных с ХСН в зависимости от тяжести ФК выявлена достоверная тенденция к снижению расчётной СКФ. При этом последняя, определяемая с использованием показателя цистатина С, изменялась более значимо (табл. 2).

При расчёте с помощью цистатина С достоверное снижение СКФ отмечалось уже со II ФК ХСН. Судя по степени снижения СКФ, стадия ХБП у больных ХСН была не тяжелее 3а.



p — достоверность разницы между I и II, III, IV ФК ХСН

Рисунок 3. Показатель цистатина С у больных ХСН в зависимости от тяжести ФК

Выводы

У больных ХСН цистатин С в целом по группе был достоверно выше в сравнении со здоровыми. С утяжелением ФК ХСН этот показатель возрастал. Одновременно расчётная СКФ имела тенденцию к снижению с утяжелением ФК ХСН. При этом СКФ, рассчитанная с помощью цистатина С выявляла более раннее её снижение в сравнении с формулами MDRD и СКД-ЕРІ. Таким образом, показатель цистатина С может рассматриваться как более чувствительный маркёр для диагностики ранних стадий ХБП у больных ХСН в реальной клинической практике.

Ⓐ

Список литературы

1. Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н., Фомин И.В. и др. Распространённость хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН // Сердечная недостаточность. 2006. № 7 (1). С. 112–115.
2. Комарова О.В., Цыгин А.Н., Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е. Цистатин С как маркёр почечных функций у детей с ХБП // Нефрология и диализ. 2010. № 12 (4). С. 271–274.
3. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечная недостаточность. 2013. № 7 (81). С. 379–472.
4. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации — общепопуляционный маркёр неблагоприятного прогноза // Терапевтический архив. 2007. № 6. С. 5–10.
5. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. и др. Изменение функции почек у больных ХСН // Сердечная недостаточность. 2007. № 8 (2). С. 89–94.
6. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. и др. Почечная гемодинамика у больных хронической сердечной недостаточностью // Сердечная недостаточность. 2007. № 8 (3). С. 118–123.
7. Ambrahamson M., Olafsson I., Palsdottir A. et al. Structure and expression of the human cystatin C gene // Biochem. J. 1990. Vol. 268. P. 287–294.
8. Carlson J.A., Harrington J.T. Laboratory evaluation of renal function disease // In: Schrier R.W., Gottschalk C.W., eds. Disease of the kidney, fifth ed. Little, Brown&Co, Boston e.a. 1993. P. 361–405.
9. Damman K., Navis G., Voors A.A. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and metaanalysis // J. Card. Fail. 2007. Vol. 13, № 8. P. 599–608.
10. Gokkusu C.A., Ozden T.A., Gul H., Yildis A. Relationship between plasma cystatin C and creatinine in chronic renal diseases and Tx – transplant patients // Clin. Biochem. 2004. Vol. 37, № 2. P. 94–97.

11. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids // Clin. Nephrol. 1992. Vol. 38. P. 20–27.
12. Grubb A., Bjork J., Lindstrom V. et al. A cystatin C-based formula without anthropometric variables estimates glomerular filtration rate better than creatinine clearance using the Cockcroft-Gault formula // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2005. Vol. 65, № 2. P. 153–162.
13. Grubb A., Simonsen O., Sturfelt G. et al. Serum concentration of cystatin C, factor D and I₂ – microglobulin as a measure of glomerular filtration rate // Acta. Med. Scand. 1985. Vol. 218. P. 499–503.
14. Herget-Rosenthal S., Bokenkamp A., Hofmann W. et al. How to estimate GRF – serum creatinine, serum cystatin C or equations? // Clin Biochem. 2007. Vol. 40, № 4. P. 153–161.
15. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. National kidney foundation // Am. J. Kidney Dis. 2007. Vol. 49, № 2. P. 180.
16. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease // Kidney Int. (Suppl.) 2013. Vol. 3. P. 1–150.
17. Mares J., Stejskal D., Vavrausova J. et al. Use of cystatin C determination in clinical diagnostics // Biomed. Papers. 2003. Vol. 147, № 2. P. 177–180.
18. Mussap M., Dalla Vestra M. et al. Cystatin C in more sensitive marker than creatinine for the estimation of GRF in type 2 diabetic patients // Kidney Int. 2002. Vol. 61, № 4. P. 1453–1461.
19. Mussap M., Plebani M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 2004. Vol. 41, № 5–6. P. 467–550.
20. Oddo C., Morange S., Portugal H. et al. Cystatin c is not more sensitive than creatinine for detecting early renal impairment in patients with diabetes // Am. J. Kidney Dis. 2008. Vol. 51, № 3. P. 395–406.
21. Perrone R., Steinmain T.I., Beck G.J. et al. Utiliti of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of ¹²⁵I-iothalamate, ¹⁶⁹Yb – DTPA, ^{99m}Tc – DTPA and inulin. The modification of diet in renal disease study group // Am. J. Kidney Dis. 1990. Vol. 16. P. 224–235.
22. Pierrat A., Gravier E., Saunders C. et al. Predicting GRF in cglidren and adults: a comparison of the Cockcroft-Gault, Schwartz and Modification of Diet in Renal Disease formulas // Kidney Int. 2003. Vol. 64. P. 1425–1436.
23. Reinhard M., Erlandsen E. J., Randers E. Biological variation of cystatin C and creatinine // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2009. Vol. 69, № 8. P. 831–836.
24. Simonsen O., Grubb A., Thysell. The blood serum concentration of cystatin C (i-trace) as a measure of glomerular filtration rate // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1985. Vol. 45. P. 97–101.
25. Stevens L.A., Coresh J., Schmid C.H. et al. Estimating GRF using serum cystatin C alone and in combination with CKD // Am. J. Kidney Dis. 2008. Vol. 51, № 3. P. 395–406.
26. Stevens L.A., Levey A.S. Measured GRF as a confirmatory test for estimated GRF // J. Am. Soc. Nephrol. 2009. Vol. 20. P. 2305–2313.
27. Tian S., Kussano E., Ohara T. et al. Cystatin C measurement and its practical use in patients with various renal diseases // Clin. Nephrol. 1997. Vol. 48, № 2. P. 104–108.
28. Vervoot G., Willems H.L., Wetzels J.F. Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and normoalbuminuric diabetic patients: validity of new (MDRD) prediction equation // Nephrol. Dial Transplant. 2002. Vol. 17. P. 1909–1913.

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



140
лет

со дня рождения
М.П. Кончаловского

- 26-27 февраля, Рязань XVIII Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.ryzan2015.rnmot.ru
- 2-3 апреля, Пермь XIX Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.perm2015.rnmot.ru
- 16-17 апреля, Нижний Новгород III Съезд терапевтов Приволжского федерального округа
www.nnovgorod.rnmot.ru
- 20-21 мая, Пятигорск XX Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.pytigorsk2015.rnmot.ru
- 28-29 мая, Барнаул XXI Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.barnaul2015.rnmot.ru
- 14-16 октября, Москва, Крокус Экспо X Национальный конгресс терапевтов
www.congress2015.rnmot.ru
- 14-16 октября, Москва, Крокус Экспо 14th European Congress of Internal Medicine
www.efim2015.org
- 26-27 ноября, Ростов-на-Дону IV Съезд терапевтов Южного федерального округа
www.rostov2015.rnmot.ru

Подробности на сайте www.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Технический секретариат:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

2015

Г.И. Сторожаков¹, Р.С. Осканова^{1*}, Л.Ю. Ильченко^{1,3},
С.Д. Косюра¹, И.Г. Фёдоров^{1,2,3}

¹ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, г. Москва

² МУЗ «Городская клиническая больница № 12», отделение гастроэнтерологии и гепатологии, г. Москва

³ ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», отделение вирусных гепатитов, г. Москва

ГИПОКСИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ

Резюме

Представления о ГГ за последние 20 лет эволюционировали от изменений сугубо лабораторных показателей до важного клинического понятия, имеющего большое практическое значение. К сожалению, ГГ диагностируется редко в связи с неспецифичностью клинических проявлений и недостаточной осведомлённостью врачей общей практики об этом заболевании. Наиболее часто ГГ диагностируется у пациентов отделений интенсивной терапии и ассоциируется с высокой смертностью. В литературном обзоре нами проанализированы имеющиеся эпидемиологические и патогенетические данные, клинические аспекты, факторы высокого риска и возможные исходы ГГ.

Ключевые слова: гипоксический гепатит, ишемия, некроз гепатоцитов.

Abstract

Presentation of hypoxic hepatitis (HH) over the past 20 years have evolved from purely laboratory indicator to important clinical concepts, which has a great practical importance for clinicians. Unfortunately, in clinical practice HH diagnosed in connection with the non-specificity of the clinical manifestations, and lack of awareness of General practitioners about the disease. Most often, the disease is diagnosed in patients in intensive care and is associated with high mortality. In this literature review, we analyzed the available epidemiological and pathogenic data, clinical aspects, high risk factors and possible outcomes of the HH.

Key words: hypoxic hepatitis, ischemia, necrosis of hepatocytes.

АД — артериальное давление, ДН — дыхательная недостаточность, ГГ — гипоксический гепатит, ЖКК — желудочно-кишечные кровотечения, ССН — сердечно-сосудистая недостаточность, ТА — трансаминазы.

Современные представления и гемодинамические механизмы развития ГГ подвергалась длительной дискуссии в течение целого столетия. Впервые в 1901 г. F.V. Mallory, проведя исследование 1119 образцов ткани печени, в 98 случаях обнаружил изменения, проявляющиеся массивным некрозом гепатоцитов вокруг центральной печёночной вены, названные им «центральные некрозы» [22]. Этот тип некрозов в настоящее время называется центрлобулярным и является основным морфологическим проявлением ГГ. В своих исследованиях F.V. Mallory предполагал участие бактериальных токсинов в развитии подобных некрозов клеток печени.

Десять лет спустя R.A. Lambert и B.R. Allison предложили оригинальную гипотезу ГГ. В проведённом ими исследовании из 112 больных, погибших в результате развития острой сердечной недостаточности, у 30% пациентов при исследовании биоптатов печени наблюдались центрлобулярные некрозы, однако ни у одного из них не было диагностировано бактериальной инфекции. Авторы отвергли «инфекционную» концепцию происхождения и предложили теорию «пассивного венозного застоя в печени» в качестве единственного механизма развития центрлобулярных некрозов гепатоцитов у больных с ССН.

В подтверждение этих данных N. Jolliffe и соавт. в 1930 г. сообщили о похожих изменениях в ткани печени у больных в критических состояниях, сопровождающихся остро развившимся снижением сердечного выброса [21]. Теории «пассивного венозного застоя» как причины развития центрлобулярных повреждений печени придерживались в течение более чем 50 лет.

Существенным процессом в понимании патогенетических механизмов развития ГГ было появление возможности определения печёночных ферментов в крови пациентов. Так, при обследовании 701 больного с различными заболеваниями печени и сердца M. Chinsky и соавт. выявили у 29 (4%) умерших в результате сосудистого шока резкое и выраженное (более 10 норм) повышение уровня сывороточных ТА [7]. При исследовании биоптата печени во всех случаях была обнаружена типичная картина центрлобулярного некроза гепатоцитов без признаков воспаления. Взаимосвязь явилась основанием для формирования нового взгляда на причины развития некрозов гепатоцитов. Не отвергая значения пассивного венозного застоя, было выдвинуто предположение о роли ишемии собственно гепатоцитов.

В 1978 г. M. Virgens и соавт. сообщили о 5 случаях поражения печени у больных с острой сердечной не-

* Контакты. E-mail: rezedao@mail.ru. Телефон: (926) 784-41-12

достаточностью, названного ими «шоковая печень», и описали затруднения, с которыми они столкнулись при диагностике и лечении таких пациентов [2].

Год спустя Т.Е. Вупин впервые предложил термин «ишемический гепатит» [4]. На основании своей работы он выдвинул гипотезу, что «у пациентов с острой ССН — ишемия и только ишемия гепатоцитов лежит в основе генеза развития централобулярных некрозов». В доказательство этой теории J.M. Arcidi и соавт. опубликовали результаты большого клинического исследования данных 1000 больных, умерших в результате кардиальной дисфункции. Они подтвердили, что острая ишемия в результате кардиоваскулярного шока способствует развитию массивных некрозов в центральных печёночных дольках без клеточной инфильтрации [1]. Полученные данные позволили прийти к выводу, что недостаточный сердечный выброс приводит к снижению печёночного кровотока и, как следствие, уменьшению поступления кислорода к клеткам печени, что усугубляет уже существующую гиперкапнию вследствие венозного застоя.

Таким образом, к концу 70-х гг. прошлого века от «теории пассивного венозного застоя» отказались в пользу «теории ишемии». С этого времени поражение печени на фоне ССН, сопровождающееся резким и значительным повышением уровня активности ТА, стали обозначать как «ишемический гепатит». На этом работа по детализации патогенетических механизмов ГГ не прекратилась. В 2003 г. были опубликованы результаты клинического исследования 142 случаев ишемического гепатита [18].

Цель исследования: оценка вклада ишемии, гипоксемии и венозного полнокровия в развитие гипоксии клеток печени.

На начальном этапе исследования всем больным проводилось определение АД, центрального венозного давления, уровня кислорода крови, взятой при помощи центрального венозного и кардиального катетеров, и оценивался печёночный кровоток методом определения клиренса галактозы (по J. Henderson и соавт.). Больные были разделены на четыре группы: 1-я группа — больные с декомпенсированной сердечной недостаточностью (80 человек), 2-я группа — пациенты с острой сердечной недостаточностью (20 человек), 3-я группа — пациенты с декомпенсированной ДН (19 человек) и 4-я группа — больные с септическим шоком (19 человек). Полученные данные позволили выделить ведущий гемодинамический механизм ишемического гепатита — гипоксию клеток печени. В 1-й и 2-й группах основной причиной гипоксии были ишемия (в результате левожелудочковой недостаточности и, как следствие, уменьшения печёночного кровотока) и венозное полнокровие (в результате правожелудочковой недостаточности). В 3-й группе гипоксия гепатоцитов печени развивалась из-за глубокой гипоксе-

мии. У пациентов 4-й группы гипоксия клеток печени развивалась, несмотря на нормальный уровень кислорода в крови, из-за повышенной потребности и невозможности полноценно использовать кислород крови клетками печени на фоне полиорганной недостаточности. Важно отметить, что шок развивался только у 50% обследованных больных. Таким образом, было продемонстрировано, что ишемия и шок — не единственные или ведущие факторы в патогенезе ишемического гепатита. Так, у части больных было диагностировано усиление скорости печёночного кровотока. В результате J. Henjion предложил отказаться от терминов «шоковая» печень и «ишемический гепатит» и дал более обобщающее понятие «гипоксический гепатит». Результаты этого исследования были подтверждены в 2007 г. R. Birge и соавт. описанием результатов исследования 322 случаев ГГ [3]. В настоящее время это мнение разделяется многими учёными, и в обзорах последних лет всё чаще используется термин «гипоксический гепатит» [11, 24].

Отечественными исследователями была предложена рабочая модель классификации ишемической болезни органов пищеварения (Л.Б. Лазебник и Л.А. Звенигородская, 2003), по которой выделяют: острый ишемический гепатит, хронический ишемический гепатит и неалкогольный стеатогепатит.

Распространённость гипоксического гепатита

Результаты некоторых исследований показывают, что распространённость ГГ среди поступивших в стационар больных составляет 1:1000 (табл. 1), а в реанимационных отделениях этот показатель в 10 раз выше (табл. 2).

Так, в большом исследовании V. Fuhrmann и соавт. частота обнаружения ГГ среди больных отделений интенсивной терапии составила 11,9% (табл. 2). Такая высокая распространённость может быть обусловлена тяжестью состояния больных в отделениях реанимации. Действительно, по данным клинических исследований в группах больных в крайне тяжёлом состоянии распространение ГГ выше на 10%. Например, среди больных с кардиогенным шоком частота выявления ГГ составляли 22%, а среди пациентов с септическим шоком — 13,8% [24].

Главной причиной, по которой недооценивают истинную частоту ГГ, является то, что такие пациенты редко наблюдаются в отделениях гастроэнтерологии или терапии. Так, J. Henjion за 5 лет наблюдений в отделении гастроэнтерологии описал только 2 случая ГГ [15]. S. Fuchs и соавт. сообщил о выявлении ГГ в 1,5% (33/2155) случаев среди больных отделений интенсивной терапии, в то время как среди 9977 пациентов терапевтических отделений ГГ диагностировался только в 3 случаях (распространённость 0,3:1000) [10].

Таблица 1. Распространённость ГГ среди стационарных больных

Авторы исследования / Дата исследования	P.E. Hickman, 1990 [19]	R.D. Johnson, 1995 [20]	P.G. Chang, 2008 [6]
Период исследования	6 мес	1 год	1 год
Уровень ТА	25N	75N	75N
Число обследованных пациентов	18000	23125	71380
Число пациентов с высоким уровнем ТА	52	56	-
Число пациентов с ГГ	29	32	75
Число больных ИГ на 1000 пациентов	1,6:1000	1,4:1000	1,05:1000

Таблица 2. Распространённость ГГ среди пациентов реанимационных отделений

Авторы исследования / Дата исследования	S. Fuchs, 1998 [10]	J. Henrion, 2003 [18]	R. Birrer, 2007 [3]	V. Fuhrmann, 2009 [11]	J.M. Raurich, 2010 [24]
Период исследования	39 мес	40 лет	13 лет	22 мес	8 лет
Уровень ТА	8N	20N	10N	20N	20N
Число обследованных	2155	15619	32209	984	7674
Число пациентов с ГГ	33	142	322	118	182
Число больных ГГ на 1000 пациентов (%)	1,5	0,9	1	11,9	2,4

Этиология и патогенез гипоксического гепатита

По современным представлениям, развитие ГГ есть проявление сложного комплекса нарушений гемодинамики и нейрогуморального механизма регуляции. Бесспорно, первопричиной поражения гепатоцитов является гипоксия клеток печени. Она вызывает отёк, дегенеративные и деструктивные изменения в печёночной клетке, которые первоначально в силу особенностей кровотока в печени максимально выражены в центре печёночной дольки и приводят к возникновению патоморфологического симптома гипоксии печени любого происхождения — центрального печёночного некроза. Анализ результатов многочисленных научных исследований позволил выделить следующие механизмы развития гипоксии клеток печени: ишемия и венозное полнокровие (при ССН, 17–78%) [3, 27]; гипоксемия (при ДН, анемии, 12%) [16, 12]; увеличение потребности клеток печени в кислороде (при септическом шоке, 15%) [28]. В табл. 3 приведены результаты пяти больших исследований, позволивших выделить основные клинические состояния, способствующие развитию ГГ.

Как видно из приведённых примеров, наиболее частой причиной развития ГГ является острая ССН,

которая может развиваться в результате инфаркта миокарда, лёгочной эмболии, тампонады сердца, отёка лёгких, аритмии, кровопотери, шока или кардиомиопатий. Так, в недавнем большом исследовании сообщалось о развитии ГГ у больных с инфарктом миокарда в 12,5–36% [14]. В 39–70% этих случаев диагностировалась остановка сердца.

Основным пусковым механизмом ССН является снижение сердечного выброса. Это ведёт, с одной стороны, к увеличению конечного диастолического объёма желудочка, повышению давления и объёма в предсердии и венозной системе выше него, т.е. развивается венозный застой, который сопровождается повышением системного венозного и капиллярного давления, гипоксией и повышенной транссудацией жидкости в ткани. Роль венозного застоя в печени была продемонстрирована в работе S.R. Seeto и соавт. [27]. В данном клиническом исследовании ГГ был диагностирован у 31 пациента с выраженной гипотонией (систолическое АД менее 75 мм рт. ст.) в течение 15 мин. Все пациенты имели органическую патологию сердца с правожелудочковой недостаточностью. Во 2-й группе (31 пациент), куда вошли больные с травмами различной локализации, течение которых осложнилось развитием сосудистого шока (падение систолического

Таблица 3. Причины развития ГГ

Автор исследования / Дата исследования	J. Henrion, 2003 [18]	R. Birrer, 2007 [3]	V. Fuhrmann, 2009 [11]	J.P. Chang, 2008 [6]	J.M. Raurich, 2010 [24]
Число больных ГГ	142	322	118	75	182
Уровень ТА	20N	10N	20N	75N	20N
Сердечная недостаточность	400 (70%)	201 (62%)	61 (52%)	- 47%	71 (39%)
ДН	19 (13%)	45 (14%)	23 (20%)	- 11%	- < 7%
Септический шок	19 (13%)	52 (16%)	37 (32%)	- 32%	60 (32%)

АД менее 75 мм рт. ст.), при обследовании данных за ГГ обнаружено не было. С другой стороны, снижение сердечного выброса сопровождается неадекватным поступлением крови в артериальную систему (ишемия). Непосредственным результатом несоответствия снабжения кислородом и потребности в нём тканей является нарушение углеводного обмена, процессов фосфорилирования, синтеза белка. Это приводит к необратимым дистрофическим процессам в органах.

Таким образом, умеренное преходящее снижение сердечного и печёночного кровотока, иногда клинически неопределяемое, достаточно, чтобы вызывать ГГ на фоне повышенной чувствительности печени к гипоксии в результате венозного застоя. Это объясняет, почему при шоке или серьёзной гипотонии не всегда развивается ГГ и почему он может развиваться даже при нераспознанных кардиомиопатиях [17]. Критическая роль венозного застоя в печени также объясняет, почему ГГ редко наблюдается при гиповолемических шоках. Увеличение центрального венозного давления при правожелудочковой недостаточности, как демонстрирует I. Uscup и соавт., является независимым фактором риска развития ГГ [29].

ДН как причина ГГ диагностируется приблизительно в 15% случаев (табл. 3). Гипоксемия — главный гемодинамический фактор в развитии ГГ при ДН [12, 16]. При ДН отмечается очень низкий уровень парциального давления кислорода. Сердечный выброс и печёночный кровоток при данном состоянии в пределах нормы или даже увеличены.

Инфекционно-токсический шок (сепсис) составляет 15–30% случаев ИГ (табл. 3) [3, 18]. В начальной фазе инфекционно-токсического шока наблюдается гипотония, увеличение сердечного выброса и печёночного кровотока, вызванные снижением сосудистого сопротивления и увеличением числа сердечных сокращений [13, 28]. Насыщение крови кислородом находится в пределах нормы. ГГ развивается у больных сепсисом при условии, что увеличение сердечного и печёночного кровотока недостаточно, чтобы уравновесить повышенную потребность в кислороде на фоне сниженной способности гепатоцитов использовать кислород. Последнее явление хорошо продемонстрировано в исследовании по изучению органного кровотока и способности клеток внутренних органов извлекать кислород в группе больных сепсисом и кардиогенным шоком: при кардиогенном шоке абдоминальный кровоток уменьшен, но извлечение кислорода может достигнуть 90%, в то время как при сепсисе абдоминальный кровоток увеличен, но извлечение кислорода гепатоцитов составляет менее 15% [9, 28].

В этом процессе важную роль играют эндотоксины. Эндотоксинемия приводит к увеличению выработки провоспалительных цитокинов, под воздействием которых активируется эндотелиальная NO-синтетаза и

другие вазодилаторные системы [9, 23]. Это приводит к развитию синдрома гипердинамической циркуляции, вследствие чего увеличивается артерио-венозное шунтирование крови в микроциркуляторном русле, развивается тканевая гипоксия, лактатацидоз. Интересно, что при сосудистом шоке, вследствие ЖКК, где эндотоксинемия отсутствует, ГГ диагностировался редко. Так, в исследовании 400 пациентов с диагностированным ЖКК выраженная гипотония выявлялась у 114 пациентов (27%) и не сопровождалась развитием ГГ [17].

Клиническая картина гипоксического гепатита

Общепринятыми критериями ГГ являются: наличие основного заболевания с типичной клинической картиной шока (сосудистого или кардиального); резкое возрастание уровня ТА (обычно уровень аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) выше, чем уровень аспарагиновой аминотрансферазы (АСТ) более чем в 20 раз от нормы, с последующей быстрой нормализацией значений ТА (в течение 10–14 дней)); исключение других этиологических факторов, способствующих развитию острого гепатита. При использовании описанных выше критериев этот диагноз регистрируется у 0,16% стационарных больных, 0,9% пациентов отделений интенсивной терапии, 6,2% больных кардиологических отделений и 22% пациентов отделения острой коронарной патологии.

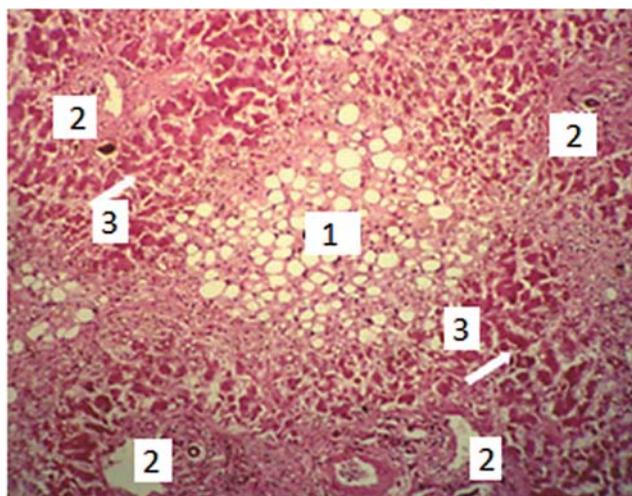
Типичный пациент с высоким риском развития ГГ — это, как правило, пожилой больной, страдающий ССН или ДН, состояние которого резко ухудшилось вследствие развития отёка лёгких, аритмии, инфаркта миокарда или сепсиса. Подобная ситуация встречается в 80% случаев [3, 18]. При поступлении больной может находиться в критическом состоянии, но это необязательное условие, которое отмечается в 50%. Клинические симптомы повреждения печени становятся очевидными, как правило, в первый день поступления и проявляются тянущими болями в правом подреберье. При осмотре определяется увеличенная болезненная печень [3, 11, 18]. Однако эти симптомы отходят на задний план на фоне клинических признаков тяжёлого основного заболевания. Желтухи при поступлении нет, а возможные признаки энцефалопатии, как правило, обусловлены нарушением кровообращения и гипоксией мозга [11, 18]. В биохимическом анализе крови диагностируется значительное увеличение значений ТА и лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Увеличение активности АСТ, АЛТ и ЛДГ достигает пиковых значений в первые 24 ч после поступления. Как правило, подъём ЛДГ более выраженный, чем при вирусном гепатите. Этот признак было предложено использовать при дифференциальной диагностике гипоксического и вирусного гепатитов [5]. Нормализация ТА наблюдается на 10–15-й день болезни, что является весьма характерным при-

знаком для ГГ, но не патогномичным. Действительно, подобная динамика ТА наблюдается, например, при токсических и лекарственных гепатитах. Умеренное повышение билирубина сыворотки крови при ГГ редко приводит к явной желтухе. Так, в двух больших исследованиях уровень билирубина выше 5 мг/дл наблюдался только в 15% случаев ГГ [3, 18]. В более поздних работах повышение билирубина наблюдалось чаще [11, 24]. Однако в эти исследования включались больные сепсисом, при котором наблюдается полиорганная недостаточность, в том числе почечная. Это могло привести к более высокому и длительному подъёму уровня билирубина [11, 24].

Другим клинико-лабораторным признаком ГГ является раннее и острое снижение уровня протромбина. Резкое падение уровня протромбина также не характерно для вирусного гепатита. Уровень креатинина крови является полезным маркером ГГ. Так, увеличение уровня креатинина выше 2 и 5 мг/дл наблюдалось в двух больших исследованиях у 65 и 15% больных соответственно [3, 18]. Ухудшение функции почек при ИГ является результатом гемодинамических нарушений, что не характерно для вирусного и токсического гепатитов и может помочь в диагностике.

Морфологические изменения печени

При типичном клиническом течении ГГ потребность в биопсии печени, как правило, не возникает [12]. Достаточно точное и полное морфологическое описание изменений при ГГ выполнено Н.Ф. Wallach и Н. Поррег. При микроскопическом исследовании биоптатов печени определяются типичные центролобулярные некрозы без признаков воспаления, полнокровие центральных отделов долек, где отмечаются кровоизлияние и дилатация синусоидов (рис. 1).



1. Центролобулярные некрозы гепатоцитов
2. Портальный тракт
3. Расширение и дилатация синусоидов

Рисунок 1. Морфологические изменения при ГГ

В дифференциальной диагностике имеет преимущество ультразвукография, т.к. она является неинвазивным методом исследования и позволяет диагностировать дилатацию воротной и печёночных вен, оценить печёночный кровоток [14]. На основании выше изложенного можно предложить алгоритм диагностики ГГ у больных групп риска (рис. 2).

Прогноз у больных ГГ неблагоприятный. Более чем 50% пациентов погибают в период госпитализации. По данным пяти больших исследований, опубликованных с 2003 г., внутрибольничная смертность больных ГГ была равна в среднем 56% (469/837). Выживаемость пациентов в течение первого года составила 25% [3, 18]. Обычно ГГ не является прямой причиной смерти. Чаще всего летальный исход пациентов обусловлен основным заболеванием, но развитие ГГ ухудшает состояние больных, находящихся в критическом состоянии. Так, в исследовании V. Fuhrmann и соавт. выживаемость пациентов без сопутствующего ГГ составила 83%, а в группе больных с ГГ — 43%. По результатам другого клинического исследования смертность среди больных без сопутствующего ГГ составила 53%, а среди больных ГГ — 84% [25].

ИСХОДНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ

- Пожилой возраст
- Ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатия, сердечная недостаточность
- Дыхательная недостаточность
- Хроническая анемия

ПУСКОВЫЕ ФАКТОРЫ

- Инфаркт миокарда, аритмия, тампонада сердца
- Тромбоз эмболия лёгочной артерии
- Гиповолемия
- Все виды шока

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ

- Гепатомегалия
- Трансаминазы более 10–20 N
- Быстрая нормализация трансаминаз через 10–14 дней
- ↑ Лактатдегидрогеназа
- ↓ Протромбин
- Биопсия печени: центролобулярные некрозы без воспаления

ИСКЛЮЧИТЬ!

- Употребление алкоголя, гепатотоксичных препаратов
- Вирусная инфекция
- Желчекаменная болезнь, холангит, острый панкреатит, травмы и т. п.

ГИПОКСИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ

Рисунок 2. Алгоритм диагностики ГГ

На основании проведённых исследований учёные выделили факторы риска высокой смертности больных ГГ [14, 15]. V. Fuhrmann и соавт. предложили увеличение МНО > 2, сепсис и критерии SOFA (протокол оценки тяжести ПОН) в качестве независимых факторов риска высокой смертности больных ГГ [11]. J.M. Raugich и соавт. к таким факторам отнесли: увеличение МНО, сепсис и почечный диализ [24]. Таким образом, в обоих исследованиях наличие сепсиса и повышение МНО выделены как факторы высокого риска смертности больных ГГ. В исследовании V. Fuhrmann и соавт. смертность пациентов с ГГ, развившемся на фоне сепсиса составила 92% (34/37), в то время как в работах J.M. Raugich таких пациентов было 84% (50/60) [11, 24, 25]. Повышения МНО как фактора риска подтверждает критическую роль повреждения ткани печени в развитии ГГ.

Компенсация основного заболевания, безусловно, является самым важным в лечении ГГ. Восстановление системного кровотока остаётся главной целью терапии, что приводит к оптимизации содержания кислорода крови, повышению сердечного выброса и восстановлению АД. Сохранение кровотока в печени также имеет большое значение. Как известно, компенсаторным механизмом при снижении общего кровотока служит перераспределение сердечного выброса: доставка кислорода к жизненно важным органам — мозгу и сердцу поддерживается на нормальном или субнормальном уровне, в то время как менее важные органы — кожный покров, скелетная мускулатура, органы брюшной полости (печень) снабжаются кровью недостаточно. Важно помнить, что это перераспределение может усугубляться вазопрессивными препаратами [8]. В настоящее время проводится интенсивный поиск идеального вазоконстриктора, который поможет сохранить и интенсифицировать печёночный кровоток. Положительный эффект определён для добутамина как вазоактивного препарата на основании его выраженного положительного инотропного и вазодилатирующего эффектов [26].

A

Список литературы

- Arcidi J.M., Moore G.W., Hutchins G.M. Hepatic morphology in cardiac dysfunction. A clinicopathologic study of 1000 subjects at autopsy // *Am. J. Pathol.* 1981. Vol. 104. P. 159–166.
- Birgens A. Hypoxic Hepatopathy: Pathophysiology and Prognosis // *Intern. Medicine.* 2007. Vol. 46. P. 1063–1070.
- Birrer R., Takudan Y., Takara T. Hypoxic hepatopathy: pathophysiology and prognosis // *Intern. Med.* 2007. Vol. 46. P. 1063–1070.
- Bynum T.E., Boitnott J.K., Maddrey W.C. Ischemic hepatitis // *Dig. Dis. Sci.* 1979. Vol. 24. P. 129–133.
- Cassidy W.M., Reynolds T.B. Serum lactic dehydrogenase in the differential diagnosis of acute hepatocellular injury // *J. Clin. Gastroenterol.* 1994. Vol. 19. P. 118–121.
- Chang J.P., Tan C-K. Serum albumin and male gender are independent predictors of mortality in patients with hypoxic hepatitis and can be used in a prognostic model to predict early in-patient mortality // *Hepatology.* 2008. Vol. 48. P. 447–450.
- Chinsky M., Sherry S. Serum transaminase as a diagnostic aid // *Arch. Intern. Med.* 1957. Vol. 99. P. 556–567.
- Dubin A., Estenssoro E., Murios G. Effects of aemorrhage on gastrointestinal oxygenation // *Intensive Care Med.* 2001. Vol. 27. P. 1931–1936.
- Edwards J.D. Oxygen transport in cardiogenic and septic shock // *Crit. Care Med.* 1991. Vol. 19. P. 658–663.
- Fuchs S., Bogomolski-Yahalom V., Paltiel O., Ackerman Z. Ischemic hepatitis. Clinical and laboratory observations of 34 patients // *J. Clin. Gastroenterol.* 1998. Vol. 26. P. 183–186.
- Fuhrmann V., Kneidinger N., Herkner H. Hypoxic hepatitis: underlying conditions and risk factors for mortality in critically ill patients // *Intensive Care Med.* 2009. Vol. 35. P. 1397–1405.
- Gore R.M., Mathieu D.G., White E.M. Passive hepatic congestion: cross-sectional imaging features // *A. J. R.* 1994. Vol. 162. P. 71–75.
- Hanneman L., Meier-Hellemann A., Reinhart K. Regional blood flow in sepsis // *Clin. Intensive Care.* 1992. Vol. 3. P. 54–58.
- Henriksson L., Hedman A., Johansson R., Lindstrom K. Ultrasound assessment of liver veins in congestive heart failure // *Acta Radiol.* 1982. Vol. 23. P. 361–363.
- Henrion J., De Maeght S., Schapira M. Hypoxic hepatitis: a difficult diagnosis when the cardiomyopathy remains unrecognized and the course of liver enzyme follows an atypical pattern. A report of two cases // *Acta Gastroenterol. Belg.* 1998. Vol. 61. P. 385–389.
- Henrion J., Minette P., Colin L. Hypoxic hepatitis caused by acute exacerbation of chronic respiratory failure: a case-controlled, hemodynamic study of 17 cases // *Hepatology.* 1999. Vol. 29. P. 427–433.
- Henrion J., Schapira M., Ghilain J-M. Upper gastrointestinal bleeding: what has changed during the last 20 years? // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 2008. Vol. 32. P. 839–847.
- Henrion J., Schapira M., Luwaert R. Hypoxic hepatitis. Clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases // *Medicine.* 2003. Vol. 82. P. 392–406.
- Hickman P.E., Potter J.M. Mortality associated with ischaemic hepatitis // *Aust. N. Z. J. Med.* 1990. Vol. 20. P. 32–34.
- Johnson R.D., O'Connor M.L., Kerr R.M. Extreme serum elevations of aspartate aminotransferase // *Am. J. Gastroenterol.* 1995. Vol. 90. P. 1244–1245.
- Joliffe N. Liver function in congestive heart failure // *J. Clin. Invest.* 1930. Vol. 8. P. 419–421.
- Mallory F.B. Necroses of the liver // *J. Med. Res.* 1901. Vol. 6. P. 264–268.
- Nelson D.P., Samsel R.W., Wood L.D., Schumaker P.T. Pathological supply dependence of systemic and intestinal O₂ uptake during endotoxemia // *J. Appl. Physiol.* 1988. Vol. 64. P. 2410–2419.
- Raurich J.M., Llompart-Pou J.A., Ferreruela M. Hypoxic hepatitis in critically ill patients: incidence, etiology and risk factors for mortality // *J. Anesth.* 2011. Vol. 25. P. 50–56.
- Raurich J.M., Perez O., Llompart-Pou J.A. Incidence and outcome of ischemic hepatitis complicating septic shock // *Hepatology.* 2009. Vol. 39. P. 700–705.
- Reinelt H., Radermacker P., Fischer G. Effects of a dobutamine-induced increase in splanchnic blood flow on hepatic metabolic activity in patients with septic shock // *Anesthesiology.* 1997. Vol. 86. P. 818–824.
- Seeto R.K., Fenn B., Rockey D.C. Ischemic hepatitis: clinical presentation and pathogenesis // *Am. J. Med.* 2000. Vol. 109. P. 109–113.
- Takala J., Ruokonen E. Blood flow and oxygen transport in septic shock // *Clin. Intensive Care.* 1992. Vol. 3. P. 24–27.
- Ucgun I., Ozakyol A., Metintas M. Relationship between hypoxic hepatitis and cor pulmonale in patients treated in the respiratory ICU // *J. Clin. Pract.* 2005. Vol. 59. P. 1295–1300.

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

Я.М. Вахрушев*, Н.А. Хохлачёва, Е.В. Сучкова, И.А. Пенкин

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

ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЖЕЛЧИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Резюме

Проведено комплексное исследование 446 пациентов с I стадией ЖКБ. Установлено, что формирование литогенной желчи, являющейся прогностически неблагоприятным фактором в отношении возможного желчного камнеобразования, тесно связано с изменением её физико-химических и кристаллооптических свойств. В ранней диагностике ЖКБ необходимо, наряду с использованием УЗИ желчевыводящих путей, исследование состава желчи.

Ключевые слова: ранняя диагностика желчнокаменной болезни, физико-химические свойства желчи, кристаллооптические свойства желчи, диагностика.

Abstract

The authors held a comprehensive study for 446 patients with I stage of gallstone disease. It was found that the formation of lithogenic bile is a poor prognostic factor in relation to a possible gall stone formation and it is closely linked to changes in its physical and chemical properties and crystal optics. In the early diagnosis of gallstone disease is essential, along with the use of ultrasound of the biliary tract, to study the composition of bile.

Key words: early diagnosis of gallstone disease, physico-chemical properties of bile, crystal optics properties of bile, diagnostics.

ЖКБ — желчнокаменная болезнь, ЖКЛ — жидкокристаллические линии.

Одной из актуальных проблем клинической медицины, болевой точкой современной терапевтической и хирургической гастроэнтерологии является ЖКБ в силу её широкой распространённости, устойчивой тенденции к увеличению заболеваемости, охвата наиболее работоспособной части населения [1–3, 6, 8, 9, 14].

ЖКБ характеризуется неспецифичностью клинических проявлений, часто латентным течением и, как следствие, диагностикой заболевания лишь на стадии сформировавшихся камней, когда консервативная терапия невозможна, а холецистэктомия, как известно, не компенсирует сложных патофизиологических нарушений, имеющих место при ЖКБ. В связи с этим одним из важных принципиальных направлений в терапевтической гастроэнтерологии является диагностика ЖКБ на ранней стадии.

Цель работы: комплексное исследование физико-химических свойств желчи и использование получаемой при этом информации в ранней диагностике ЖКБ.

Материалы и методы

В клинических условиях проведено целенаправленное и углублённое обследование 446 пациентов с I стадией ЖКБ (классификация ЦНИИГ, 2001) [5],

развившейся на фоне гепатобилиарной патологии (функциональные нарушения желчевыводящих путей, хронический некалькулёзный холецистит, жировой гепатоз, хронические гепатиты алиментарной этиологии). Мужчин было 175, женщин — 271, возраст от 22 до 65 лет, давность появления симптомов билиарной патологии по анамнестическим данным составила от 3 месяцев до 11 лет. Обследование больных проводилось на основе информированного добровольного согласия больного согласно приказу № 390н Минздравсоцразвития РФ от 23 апреля 2012 г. (зарегистрирован Минюстом РФ 5 мая 2012 г. под № 24082), с соблюдением этических принципов. Объём исследования был обоснован статистически по частоте выборки с применением формулы Л. Закса.

В верификации диагноза, наряду с анамнестическими и общеклиническими данными, использованы результаты ультрасонографического исследования билиарной системы на аппарате S-ДН-500. Всем больным проводилось многофракционное дуоденальное зондирование с последующим макроскопическим, микроскопическим исследованием желчи, определением её физико-коллоидных свойств и биохимического состава.

Для выявления признаков дестабилизации желчи в порциях «В» и «С» определялась суммарная концен-

* Контакты. E-mail: stoxel@yandex.ru. Телефон: (3412) 45-20-06

трация желчных кислот — ЖКЖ [11], холестерина — ХСЖ [11] и фосфолипидов — ФЛЖ [18]. Проведено вычисление холато-холестеринового коэффициента (ХХК) и фосфолипидно-холестеринового коэффициента (ФЛХК), являющихся индексами литогенности желчи. Определение билирубина желчи проводилось модифицированным спектрофотометрическим методом Ендрассика–Грофа, сиаловых кислот (СКЖ) — посредством поэтапной экстракции СКЖ в кислой среде [13], общего белка (ОБЖ) — при помощи стандартных наборов реактивов на анализаторе ФП-901М.

Исследование поверхностного натяжения желчи (ПНЖ) и вязкости желчи (ВЗЖ) проводилось по методике, разработанной Т.Л. Рединовой [12]. Удельный вес желчи (УВЖ) определяли с помощью ареометра для урины АУ (Украина). Кислотность желчи (рНЖ) исследовали с применением зонда оригинальной конструкции с сурьмяным и хлорсеребряным электродами [10].

Для изучения морфологической картины пузырной желчи использовался метод клиновидной дегидратации [4].

Результаты лабораторно-инструментальных исследований сравнивались с данными контрольной группы, которую составили 50 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 60 лет. Разница считается достоверной при $P < 0,05$.

Использовался метод корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции (r) по формуле Пирсона:

$$r = \frac{\sum(x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sqrt{\sum(x - \bar{x})^2 \sum(y - \bar{y})^2}},$$

где r — коэффициент корреляции; x, y — переменные; \bar{x}, \bar{y} — средние значения переменных.

Полученные данные анализировали с помощью программ статистической обработки Excel и Biostat. Данные представлены в виде средних величин (М) с определением их ошибок ($\pm m$). Достоверность оценивали по критерию Стьюдента при нормальном распределении выборки.

Результаты и обсуждение

Боли в животе различной степени выраженности отмечены у всех пациентов. Наиболее часто боль локализовалась в правом подреберье. Боль чаще была постоянная, тупая, усиливающаяся при наклоне туловища, сопровождающаяся чувством давления, распирающего с иррадиацией в спину, под правую лопатку, правое плечо, или кратковременная, коликоподобная, возникающая после погрешности в диете.

Анализ жалоб обнаружил симптомы билиарной диспепсии, среди которых преобладали отрыжка, тошнота, горечь во рту, запоры.

При объективном обследовании больные часто были повышенного питания, выявлялась обложенность языка жёлтым или серо-жёлтым налётом, иногда — отпечатки зубов по краям, определялась пальпаторная болезненность с локализацией в правом подреберье, положительные желчно-пузырные симптомы.

При УЗИ желчного пузыря у 72% пациентов обнаружены признаки билиарного сладжа (микролитиаз, замазкообразная желчь). В 75,4% случаев при микроскопии желчи обнаружены кристаллы холестерина и билирубината кальция. Изучение биохимического состава желчи показало у всех обследуемых выраженные нарушения в порциях «В» и «С» (табл. 1).

Содержание ЖКЖ и ФЛЖ, являющихся стабилизаторами коллоидного состояния желчи, уменьшается. В последующем ХСЖ выпадает в осадок, желчь становится пересыщенной, литогенной, что подтверждают резко сниженные ХХК и ФЛХК. В желчи наблюдается повышение содержания сиаловых кислот и общего белка, обусловленных воспалением желчного пузыря и замедлением в ней резорбционных процессов [15, 19]. С прогрессированием воспалительного процесса в слизистой оболочке ЖП нарастают изменения липидного спектра желчи [6, 17, 18], предопределяющие усугубление литогенных свойств желчи.

По данным наших исследований, как и в ранее приведённых работах [6, 9, 15, 16], происходит изменение физико-коллоидных свойств желчи. Результаты, представленные в табл. 2, свидетельствуют о том, что в обеих порциях желчи отмечено увеличение кислотности желчи (повышение рНЖ) и её сгущение (увеличение уровней УВЖ, ВЗЖ, ПНЖ).

В комплексной диагностике ранней стадии ЖКБ особое внимание обращено на выяснение сопряжённости нарушений биохимических свойств желчи с изменениями её физико-коллоидных свойств (табл. 3, 4). Установленная отрицательная корреляция между изменёнными показателями удельного веса, вязкости, поверхностного натяжения желчи и литогенностью желчи свидетельствует в пользу того, что процессы камнеобразования усиливаются при изменении её реологических свойств. Сгущение желчи, вызывая снижение растворимости различных компонентов, способствует осаждению кристаллов холестерина, агломерации и нуклеации. Холелитиазу способствует изменение реакции желчи в кислую сторону; утверждать это позволяет выявленная положительная зависимость между кислотностью и индексами литогенности желчи, отрицательная — между уровнем общего белка, сиаловых кислот и индексами литогенности желчи.

Таблица 1. Показатели химического исследования желчи при ЖКБ I стадии

Показатели	Контрольная группа (n = 50)	Группа наблюдения (n = 210)	p
ХСж (ммоль/л):			
• порция «В»	7,56 ± 0,07	26,49 ± 0,67	< 0,0001
• порция «С»	3,63 ± 0,06	16,45 ± 0,54	< 0,0001
ЖКж (ммоль/л):			
• порция «В»	54,33 ± 0,14	31,77 ± 0,54	< 0,0001
• порция «С»	20,76 ± 0,20	15,36 ± 0,61	< 0,0001
ФЛж (ммоль/л):			
• порция «В»	3,90 ± 0,03	2,01 ± 0,04	< 0,0001
• порция «С»	0,39 ± 0,003	0,21 ± 0,02	< 0,0001
ХХК (ед):			
• порция «В»	7,15 ± 0,07	1,51 ± 0,11	< 0,0001
• порция «С»	6,14 ± 0,10	1,16 ± 0,05	< 0,0001
ФЛХК (ед):			
• порция «В»	0,51 ± 0,01	0,10 ± 0,01	< 0,0001
• порция «С»	0,11 ± 0,001	0,04 ± 0,33	< 0,0001
ОБж (г/л):			
• порция «В»	3,76 ± 0,04	15,93 ± 0,37	< 0,0001
• порция «С»	3,50 ± 0,03	14,39 ± 0,30	< 0,0001
СКж (ммоль/л):			
• порция «В»	0,001 ± 0,0004	0,05 ± 0,03	< 0,0001
• порция «С»	3,31 ± 1,85	5,86 ± 8,19	< 0,0001

Примечание: n — число наблюдений, p — достоверность по отношению к уровню контрольной группы.

Таблица 2. Показатели физико-коллоидных свойств желчи при ЖКБ I стадии

Показатели	Контрольная группа (n = 50)	Группа наблюдения (n = 210)	p
УВж (ед):			
• порция «В»	1019,70 ± 0,32	1042,29 ± 0,64	< 0,0001
• порция «С»	1010,22 ± 0,18	1081,24 ± 0,61	< 0,0001
ВЗж (ед):			
• порция «В»	2,74 ± 0,20	6,71 ± 0,15	< 0,0001
• порция «С»	2,52 ± 0,02	6,87 ± 0,15	< 0,0001
ПНж (мкН/м):			
• порция «В»	22,31 ± 0,15	44,12 ± 0,43	< 0,0001
• порция «С»	22,05 ± 0,14	41,50 ± 0,57	< 0,0001
pНж:			
• порция В	7,72 ± 0,03	10,03 ± 0,15	< 0,0001
• порция С	7,62 ± 0,06	10,23 ± 0,18	< 0,0001

Примечание: n — число наблюдений, p — достоверность по отношению к уровню контрольной группы.

В отличие от биохимического и физического методов, определяющих только количественное и качественное содержание основных составляющих желчи, поляризационная микроскопия, отражающая пространственные надмолекулярные структуры биосекрета, выявляет более глубокие изменения в структуре желчи. Анализ микроструктуры пузырной желчи, на основании выделения определённых кристаллооптических маркёров, позволил чётко разграничить I стадию ЖКБ.

Таблица 3. Корреляция между индексами литогенности и показателями физико-коллоидных свойств пузырной желчи

Показатель	УВж	ВЗж	ПНж	pНж
ХХК	r = -0,4	r = -0,48	r = -0,39	r = 0,32
p	< 0,0001	> 0,05	< 0,0001	< 0,05
ФЛХК	r = -0,33	r = -0,51	r = -0,41	r = 0,24
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	> 0,05

Примечание: r — коэффициент корреляции, p — достоверность показателя корреляции.

Таблица 4. Корреляция между индексами литогенности и показателями физико-коллоидных свойств печёночной желчи

Показатель	УВж	ВЗж	ПНж	pНж
ХХК	r = -0,4	r = -0,48	r = -0,39	r = 0,32
p	> 0,05	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
ФЛХК	r = -0,33	r = -0,51	r = -0,41	r = 0,24
p	> 0,05	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

Примечание: r — коэффициент корреляции, p — достоверность показателя корреляции.

У лиц контрольной группы обнаружено наличие широко разветвлённых кристаллов, которые анализировались по признаку ЖКЛ. Угол наклона ЖКЛ составлял $98,97 \pm 2,92^\circ$ (рис. 1А). Для желчи пациентов I стадией ЖКБ (рис. 1Б) характерно уменьшение угла наклона ЖКЛ — $46,16 \pm 3,67^\circ$ (по отношению к контролю $p < 0,01$).

Кроме того, появление биохимических признаков нестабильности желчи приводило к формированию кристаллов, обладающих высокой оптической активностью: радиально-лучистых сферолитов, пластинчатых друз, разветвлённых дендритов с пластинчатыми ветвями, разветвлённых платообразных агрегатов, радиально-лучистых сферолитов (рис. 2).

Выделенные морфологические варианты, скорее всего, соответствуют промикролитам и микролитам, образующимся в I стадии ЖКБ, поскольку отсутствовали у лиц контрольной группы.

Таким образом, результаты наших исследований согласуются с литературными данными, свидетельствующими о том, что снижение в желчи уровня желчных кислот, фосфолипидов и повышение содержания холестерина является важнейшим составляющим в формировании литогенности желчи [2, 6, 7, 9]. Пересыщение желчи, её сгущение является обязательным условием формирования желчных камней [2, 17, 18]. Литогенная желчь склонна преципитировать холестерин с образованием жидкокристаллических структур с высокой оптической активностью, являющихся основой для формирования

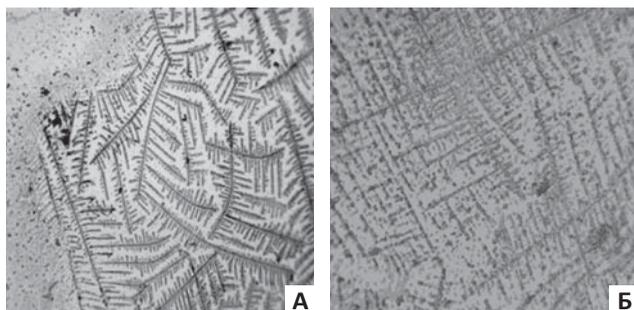


Рисунок 1. Кристаллограмма желчи: А – здоровых лиц, Б – пациентов с I стадией ЖКБ, x 3,5

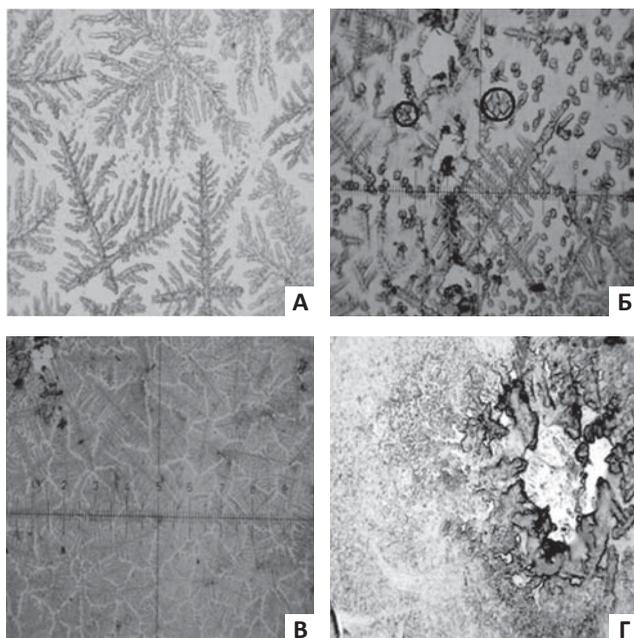


Рисунок 2. Кристаллограмма желчи пациентов с I стадией ЖКБ: А – разветвлённые дендриты с пластинчатыми ветвями, Б – разветвлённые платообразные агрегаты, В – радиально-лучистые сферолиты, Г – пластинчатые друзы, x 3,5

желчных камней [4, 6]. В центре холестериновых камней доказано обязательное присутствие белка [16, 17], являющегося цементирующим фактором при образовании желчных камней [6].

Выводы

1. При обращении пациентов с симптомами билиарной патологии необходимым диагностическим мероприятием является, помимо УЗИ желчного пузыря, исследование физико-химических свойств желчи.

2. Важное диагностическое значение имеют определение индексов литогенности желчи, морфометрическое исследование желчи с определением угла наклона ЖКЛ.

3. Диагностика ЖКБ на ранней стадии открывает новые возможности в своевременной профилактике желчного камнеобразования.

Ⓐ

Список литературы

1. Вахрушев Я.М. Желчнокаменная болезнь. Ижевск: Экспертиза, 2004. 75 с.
2. Вахрушев Я.М., Хохлачёва Н.А., Горбунов А.Ю. Желчнокаменная болезнь (эпидемиология, ранняя диагностика, диспансеризация). Ижевск, 2014. 132 с.
3. Вахрушев Я.М., Горбунов А.Ю. Заболеваемость холелитиазом в Удмуртской Республике. Ижевск, 2013. 132 с.
4. Вахрушев Я.М., Хохлачёва Н.А. Возможности использования кристаллооптических свойств желчи в ранней диагностике желчнокаменной болезни // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011. № 4. С. 26–30.
5. Ильченко А.А. Классификация желчнокаменной болезни // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2002. № 1. С. 131.
6. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. Руководство для врачей. Москва: МИА, 2011. 880 с.
7. Лазебник Л.Б., Ильченко А.А. Насколько реальна и эффективна первичная профилактика холелитиаза? // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011. № 4. С. 3–6.
8. Лазебник Л.Б., Ильченко А.А. Желчно-каменная болезнь. Пути решения проблемы // Терапевтический архив. 2005. № 2. С. 5–10.
9. Мараховский Ю.Х. Желчнокаменная болезнь: современное состояние проблемы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2003. № 1. С. 81–92.
10. Машагатов В.Ф., Алексеева Н.К., Кулач Н.Н. Измеритель кислотности содержимого желудка и двенадцатиперстной кишки: рац. предложение № 4978. Ижевск, 1978.
11. Мирошниченко В.П., Громашевская Л.Л., Касаткина М.Г., Козачек Г.А. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи // Лаб. Дело. 1978. № 3. С. 149–153
12. Рединова Т.Л. Кариес зубов. Ижевск, 2009. 96 с.
13. Скорняков В.И., Саяпин А.В., Кожемякин Л.А. Метод определения сиаловых кислот // Лаб. дело. 1989. № 2. С. 32–34.
14. Хохлачёва Н.А., Сучкова Е.В., Вахрушев Я.М. Пути повышения эффективности диспансеризации больных ранней стадией желчнокаменной болезни // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013. № 6. С. 15–20.
15. Meera R.S. et al. Endoscopic ultrasound-guided FNA biopsy of bile duct and gallbladder: analysis of 53 cases // Cytopathology. 2006. Vol. 17, № 1. P. 42–49.
16. GaKratzer W. et al. Gallstone prevalence in Germany the Ulm gallbladder Stone Study // Dig. Dis. Sci. 2008. Vol. 43, № 6. P. 1285 – 1291.
17. Meka M. et al. Role of ultrasound screening for gallbladder disease in pretransplant patients // Am. Surg. 2008. Vol. 74, № 9. P. 832–833.
18. Miyasaka K. et al. Susceptibility to obesity and gallbladder stasis produced by a protein- and fat-enriched diet in male mice compared with female mice // Nutr. Metab. (Lond). 2007. Vol. 4. P. 14.
19. Güçlü M. et al. Ultrasonographic evaluation of gallbladder functions in patients with irritable bowel syndrome // J. Gastroenterol. Hepatol. 2006. Vol. 21, № 8. P. 1309–1312.

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

Ж.В. Максимова ^{1*}, Д.М. Максимов ²

ГБОУЗ ВПО «Уральский государственный медицинский университет»,

¹кафедра терапии ФПК и ПП, ²кафедра семейной медицины, г. Екатеринбург

СКРИНИНГ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА РАННЮЮ ДИАГНОСТИКУ И ПРОФИЛАКТИКУ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Резюме

Статья посвящена теоретическим и прикладным аспектам скрининга — современного метода вторичной профилактики, направленного на раннюю диагностику наиболее значимых хронических неинфекционных заболеваний и их факторов риска. В статье обсуждаются скрининги, польза которых существенно превышает потенциальный вред: на табакокурение, злоупотребление алкоголем, ожирение, АГ, дислипидемию, СД 2 типа, остеопороз, аневризму брюшной аорты, рак шейки матки, рак молочной железы, рак толстой кишки и рак лёгких.

Ключевые слова: скрининг, хронические неинфекционные заболевания, факторы риска, вторичная профилактика, ранняя диагностика.

Abstract

The article is focused on the theoretical and practical aspects of screening — a modern method of secondary prevention and early detection of the most important chronic non-communicable diseases and their risk factors. The article describes screenings which benefits overwhelm potential harms: for smoking, alcohol abuse, obesity, hypertension, dyslipidemia, type 2 diabetes, osteoporosis, abdominal aortic aneurysm, cervical cancer, breast cancer, colon cancer and lung cancer.

Key words: screening, chronic non-communicable diseases, risk factors, secondary prevention, early diagnostics.

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ВПЧ — вирус папилломы человека, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОХС — общий холестерин, СД — сахарный диабет, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

Скрининг — это мероприятие вторичной профилактики по выявлению заболевания на доклинической стадии. Основная цель скрининга — выявить болезнь раньше, чем она вызовет симптомы, и полностью излечить её. Под скринингом также подразумевают массовое обследование людей из определённых групп риска, которые не считают себя больными и не обращающихся к врачам, с целью раннего выявления у них вероятных заболеваний и проведения своевременного лечения. При этом стратегическая цель скрининга — не обнаружение некой скрытой болезни, а снижение заболеваемости и смертности. Поскольку скрининг является медицинским вмешательством, он может приносить не только пользу, но и вред. Любое обследование, особенно массовое, всегда обладает определённой долей погрешности, что может приводить к гипердиагностике, ненужному дополнительному обследованию и лечению. Поэтому прежде чем рекомендовать скрининг к широкому использованию, должна быть чётко определена целевая группа населения, в которой польза массового обследования на конкретное заболевание существенно превышает возможный вред.

Теоретическое обоснование скрининга базируется на том, что многие заболевания имеют достаточно длительную скрытую или локальную стадию, которая может никак себя не проявлять, однако рано или поздно переходит в клиническую выраженную форму. Классические критерии для оценки целесообразности скрининга были разработаны ещё в начале 60-х гг. XX в. и известны как критерии Вильсона–Джаннера; в дальнейшем они были модернизированы и дополнены. Суть этих критериев может быть выражена в следующем:

1. Состояние (заболевание), выявление которого предполагается проводить, должно представлять серьёзную проблему для здравоохранения, быть широко распространённым и вносить существенный вклад в общую смертность.
2. Тест для выявления заболевания должен быть надёжным, простым и точным. Метод должен быть достаточно чувствительным, чтобы выявить большинство больных, и достаточно специфичным, чтобы число ложноположительных результатов не было слишком большим.

* Контакты. E-mail: jannamd@yandex. Телефон: (904) 988-61-20

3. Для лиц с выявленной доклинической стадией заболевания должны быть эффективные способы лечения, а также доказательство того, что лечение в доклинической стадии приводит к лучшим клиническим исходам, чем лечение, начатое на клинической стадии заболевания.
4. Польза от скрининговой программы должна превышать физический и психологический вред (вызываемый тестом, диагностическими процедурами или последующим лечением).

Ниже представлены скрининговые мероприятия, проведение которых оправдано с точки зрения доказательной медицины (табл. 1). При составлении таблицы использовались рекомендации рабочей группы профилактических программ США (U.S. Preventive Services Task Force — USPSTF), а также рекомендации по периодическим медицинским осмотрам Американской ассоциации семейных врачей (American Academy of Family Physicians — AAFP), которые

считаются образцом при определении объемов и периодичности профилактических мероприятий. В мировой практике скрининговые программы реализуются в основном на уровне врачей первичного звена (врачей общей практики).

Артериальная гипертензия

Скрининг на АГ (измерение АД, тонометрия) рекомендуется всем лицам, начиная с 18-летнего возраста. Повышенное АД (гипертензия) определяется у взрослых при систолическом давлении крови 140 мм рт. ст. и выше или диастолическом — 90 мм рт. ст. и выше. Рекомендуется проводить повторное обследование через 2 года лицам с уровнем АД менее 120/80 мм рт. ст. и через 1 год при показателях систолического давления 120–139 мм рт. ст. или диастолического — 80–89 мм рт. ст. При выявлении АГ пациентам рекомендуется изменение образа жизни и гипотензивное медикаментозное лечение по показаниям.

Таблица 1. Скрининговые вмешательства для раннего выявления ХНИЗ и их факторов риска

Заболевания / Состояния	Возраст / Скрининг													Кратность проведения (при отрицательном результате)	
	18	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75		
АГ	Измерение АД													Каждые 2 года	
Курение	Определение курительного статуса (опрос)													Однократно, далее по потребности	
Злоупотребление алкоголем	Оценка количества употребляемого алкоголя (анкета AUDIT-C)													Однократно, далее по потребности	
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	Определение ИМТ													Однократно, далее по потребности	
Депрессия	Опрос на симптомы депрессии. Только если есть персонал, обученный лечению депрессии													Однократно, далее по потребности	
СД 2 типа	Глюкоза плазмы натощак при ИМТ ≥ 25 кг/м ² и наличии других (≥ 1) факторов риска СД ¹													Каждые 3 года	
Дислипидемия (муж.)		Холестерин, если повышен риск ИБС ²		Холестерин										Каждые 5 лет	
Дислипидемия (жен.)		Холестерин, если повышен риск ИБС ²													Каждые 5 лет
Рак шейки матки		Мазок на онкоцитологию с 21 года + ВПЧ тест с 30 лет											Каждые 3 года (+ ВПЧ тест — каждые 5 лет)		
Рак молочной железы									Маммография						Каждые 2 года
Колоректальный рак									Кал на скрытую кровь или ректороманоскопия или колоноскопия						КСК ежегодно или КСК + РРС каждые 5 лет или КС каждые 10 лет
Рак лёгких (курильщики)									Низкодозная КТ лёгких						Ежегодно, если ИПЛ ³ ≥ 30
Остеопороз (жен.)									Денситометрия или риск переломов по FRAX						Однократно
Аневризма брюшной аорты (куращие мужчины)									УЗИ брюшной аорты						Однократно

Примечание: ¹Другие, помимо избыточной массы тела и ожирения, факторы риска СД: низкая физическая активность; диабет у родственников первой степени родства (родители, братья и сёстры); у женщин — рождение ребёнка весом более 4 кг или гестационный диабет, или синдром поликистоза яичников; АГ (АД ≥ 140/90 мм рт. ст. или терапия по поводу гипертензии); уровень ХС ЛВП < 0,90 ммоль/л и/или триглицеридов > 2,82 ммоль/л.

²Факторы риска ИБС: СД, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин до 55 лет, у женщин до 65 лет, курение, АГ, ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²).

³ИПЛ — индекс пачка/лет.

Табакокурение

Всем взрослым, начиная с 18 лет, рекомендуется скрининг на курение (опрос и последующее консультирование по отказу). При опросе желательно выяснить факт курения, оценить тяжесть никотиновой зависимости и мотивацию к отказу от курения. Признаками сильной зависимости от никотина являются выкуривание пачки сигарет и более в день, а также выкуривание первой сигареты натошак в первые 30 минут после просыпания. О высокой мотивации говорят попытки бросить курить в прошлом и готовность к полному отказу в ближайший месяц.

Тем, кто готов бросить курить, необходимо помочь разработать план отказа, определить точную дату прекращения курения, обсудить противодействия раздражителям, которые могут спровоцировать рецидив, включая проявления синдрома отмены никотина, содействовать социальной поддержке пациента, обеспечить литературой по самопомощи, по показаниям назначить медикаментозное лечение (никотинзаместительные препараты, цитизин, варениклин).

Злоупотребление алкоголем

Всем взрослым с 18 лет рекомендуется скрининг на злоупотребление алкоголем (опрос) и поведенческое консультирование по снижению употребления алкоголя. Уровень потребляемого алкоголя измеряется стандартными дозами. 1 доза — это порция алкогольных напитков, содержащая около 10 г или 15 мл чистого спирта (бутылка пива, бокал некрепленого вина или рюмка крепких алкогольных напитков). Безопасным уровнем считается эпизодическое употребление низких доз алкоголя (не более 2 стандартных порций для мужчин и 1 — для женщин). Злоупотреблением алкоголем считается: для мужчин — более 10 доз в неделю или более 2 доз в день, для женщин — более 5 доз в неделю или более 1 дозы в день. Употребление спиртосодержащих напитков в количестве, превышающем безопасный уровень, но при отсутствии признаков неблагоприятного влияния алкоголя на организм называется рискованным, поскольку ассоциировано с повышенным риском неблагоприятных физических, психологических или социальных последствий (заболеваний, отравлений, травм, несчастных случаев, рискованного поведения, насилия в семье и т.п.). Употребление алкоголя считается вредным, если есть соматические и психические последствия злоупотребления (АГ, гастрит, заболевания печени, травмы, тревожное расстройство, депрессия, бессонница), но отсутствует алкогольная зависимость. Оценить уровень употребления алкоголя можно с помощью короткого скринингового теста, например, анкеты AUDIT-C. При выявлении злоупотребления необходимо порекомендовать полный отказ

или сокращение употребления алкоголя до безопасного уровня. При консультировании важно оценить и довести до пациента индивидуальные риски, ассоциированные с употреблением алкоголя. При наличии признаков алкогольной зависимости рекомендуется консультация нарколога.

Ожирение

Всем взрослым 18 лет и старше рекомендуется скрининг на ожирение (определение ИМТ). ИМТ рассчитывается как вес (в килограммах), разделённый на рост (в метрах) в квадрате. ИМТ 25–29,9 кг/м² расценивается как избыточная масса тела, ИМТ 30 кг/м² и более — как ожирение. При выявлении ожирения показано поведенческое консультирование по рациональному питанию и увеличению физической активности.

Депрессия

Скрининг на депрессию (опрос) рекомендуется всем взрослым, начиная с 18 лет, при условии, что есть специально обученный медицинский персонал, который будет в состоянии проводить адекватное лечение и наблюдение. Простым методом скрининга являются два вопроса, выявляющие характерные признаки депрессии — пониженное настроение и ангедонию (неспособность получать удовольствие):

- За последние 2 недели вы отмечали подавленное настроение, депрессию или безысходность?
- За последние 2 недели вы отмечали пониженный интерес или удовольствие от какой-либо деятельности?

При выявлении депрессии лёгкой и средней степени тяжести (без суицидальных намерений) лечение может проводить обученный врач первичного звена (врач общей практики). Лечение в основном заключается в простой психотерапии (терапия решения проблем, когнитивно-поведенческая терапия), по показаниям могут назначаться антидепрессанты. В случае выявления тяжёлой депрессии с суицидальными намерениями, выраженной социальной дезадаптацией и признаками других психических заболеваний, пациент направляется к психиатру (психотерапевту).

Сахарный диабет 2 типа

Скрининг на СД 2 типа у бессимптомных взрослых 18 лет и старше показан при наличии избыточной массы тела или ожирения (ИМТ ≥ 25 кг/м²) и одного или более дополнительных факторов риска СД: низкая физическая активность; СД у родственников первой степени родства (родители, братья и сёстры); у женщин — рождение ребёнка весом более 4 кг, или гестационный СД, или синдром поликистоза яични-

ков; АГ (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. или терапия по поводу гипертонии); уровень ХС ЛВП $< 0,90$ ммоль/л и/или триглицеридов $> 2,82$ ммоль/л.

Если дополнительных факторов риска нет, то скрининг следует проводить, начиная с 45 лет. Наиболее приемлемым скрининговым тестом является исследование глюкозы плазмы натощак. Диагноз СД устанавливается при повторной регистрации глюкозы в плазме натощак $\geq 7,0$ ммоль/л. Принципы лечения СД 2 типа заключаются в диетических рекомендациях (уменьшении калорийности пищи за счёт животных жиров и простых углеводов), регулярной физической активности и приёме гипогликемических препаратов по показаниям.

Дислипидемия

Скрининг на дислипидемию настоятельно рекомендуется всем мужчинам, начиная с 35-летнего возраста. При наличии факторов риска ИБС исследование липидов следует начинать с 20 лет, как мужчинам, так и женщинам. Повышенный риск ИБС определяется при наличии одного из следующих факторов: СД, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин до 55 лет, у женщин до 65 лет, курение, АГ, ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²). Самая высокая степень риска ИБС наблюдается при сочетании всех перечисленных факторов.

Предпочтительным скрининговым тестом на дислипидемию являются исследование ОХС и ХС ЛВП, независимо от времени последнего приёма пищи. Исследование только ОХС считается приемлемым для скрининга, если возможности лаборатории не позволяют определять уровень ХС ЛВП. При получении результатов, отклоняющихся от нормы, следует провести повторное исследование (первый и второй тест должны проводиться в разные дни), и для окончательной оценки использовать среднее из двух значений.

Решение о лечении дислипидемии следует принимать на основании не столько липидных показателей, сколько на основании общего сердечно-сосудистого риска (например, по шкале SCORE). Для большинства пациентов начальной рекомендацией является изменение образа жизни (диета, физическая активность, отказ от курения). Вопрос о назначении гиполипидемических препаратов целесообразно рассматривать при высоком риске ($\geq 5\%$ по шкале SCORE).

Рак шейки матки

Скрининг на рак шейки матки (мазок на онкоцитологию) рекомендуется женщинам с 21 года до 65 лет, когда-либо имевшим сексуальную активность. Возникновению рака шейки матки способствуют ран-

нее начало половой жизни (до 15 лет), частая смена половых партнёров, курение, инфицирование ВПЧ и другими инфекциями, передающимися половым путём. С 21 года до 30 лет мазок на онкоцитологию рекомендуется исследовать 1 раз в 3 года. С 30 до 65 лет при сочетании мазка на онкоцитологию с тестом на ВПЧ-инфекцию кратность обследования можно сократить до 1 раза в 5 лет. При выявлении атипичных клеток в мазке пациентка направляется к гинекологу для решения вопроса об оперативном лечении.

Рак молочной железы

Скрининг на рак молочной железы (маммография каждые 1–2 года) рекомендуется для женщин 50–75 лет. Заболеваемость раком молочной железы у молодых женщин низка, поэтому скрининг в возрастной группе 40–49 лет несёт больше вреда, чем пользы, т.к. приводит к большему числу ложноположительных результатов, ненужному дополнительному обследованию и лечению. При подозрении на рак пациентка направляется к онкологу (маммологу) для дополнительного обследования (биопсии).

Колоректальный рак

Скрининг на колоректальный рак рекомендуется проводить всем мужчинам и женщинам в возрасте 50–75 лет. Многочисленные данные указывают на то, что рак толстой кишки связан с некоторыми особенностями питания (чрезмерное употребление мясной, жирной, калорийной пищи, алкоголя). На сегодняшний день для скрининга бессимптомных пациентов старше 50 лет из группы среднего риска предлагаются несколько альтернативных вариантов:

- анализ кала на скрытую кровь (гваяковая проба или фекальный иммунохимический тест) ежегодно (при трёх последовательных дефекациях подряд);
- гибкая ректороманоскопия каждые 5 лет;
- анализ кала на скрытую кровь 1 раз в 3 года и гибкая ректороманоскопия каждые 5 лет;
- колоноскопия каждые 10 лет.

При выборе скрининга учитываются предпочтения пациента и доступность методов диагностики. Риск колоректального рака существенно повышен при наличии родственников первой степени родства с колоректальным раком, при неспецифическом язвенном колите, болезни Крона и диффузном семейном полипозе толстой кишки. У таких лиц скрининг проводится чаще под наблюдением узкого специалиста. При повторном обнаружении скрытой крови в кале пациент направляется на колоноскопию. При выявлении рака или полипа толстого кишечника пациент направляется к проктологу (онкологу).

Рак лёгких

Скрининг на рак лёгких (низкодозовая компьютерная томография) показан бессимптомным взрослым с 55 до 80 лет с индексом пачка/лет 30 и более, курящим или бросившим курить менее 15 лет назад. Индекс пачка/лет рассчитывается как произведение среднего числа сигарет, выкуриваемых в сутки, на стаж курения в годах, разделённого на 20. Скрининг рекомендуется проводить с кратностью 1 раз в год и прекратить, если с момента отказа от курения прошло 15 и более лет. При выявлении рака лёгких пациент направляется к онкологу.

Остеопороз

Скрининг на постменопаузальный остеопороз рекомендуется всем женщинам 65 лет и старше. В качестве скринингового теста используется измерение минеральной плотности костной ткани шейки бедра или позвоночника с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (денситометрия, DXA). В случае если денситометрия недоступна, для оценки 10-летнего риска остеопоротических переломов может использоваться калькулятор FRAX (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>). Лечение показано при наличии переломов бедра и позвонков (клинических или рентгенологических), выявлении денситометрических признаков остеопороза (Т-критерий $\leq -2,5$ в шейке бедра или позвоннике) или в случае сочетания остеопении (Т-критерий между $-1,0$ и $-2,5$) с высокой 10-летней вероятностью остеопоротических переломов по FRAX ($\geq 3\%$ для перелома шейки бедра и $\geq 20\%$ для переломов других локализаций). Основными методами лечения остеопороза являются программы по профилактике падений и применение препаратов, замедляющих резорбцию костной ткани.

Аневризма брюшной аорты

Однократный скрининг для выявления аневризмы брюшной аорты с помощью ультразвукового исследования рекомендуется проводить среди когда-либо куривших мужчин в возрасте 65–75 лет. Факторами риска являются возраст (65 лет и старше), мужской пол, курение и отягощённый семейный анамнез (наличие у родственника первой линии родства аневризмы брюшной аорты, потребовавшей хирургического лечения). При выявлении аневризмы пациент направляется к сосудистому хирургу для решения вопроса об оперативном лечении. У пожилых мужчин открытое хирургическое вмешательство оправдано при аневризме размерами от 5,5 см. При аневризме меньших размеров операция не рекомендуется, т.к. риск смерти от разрыва такой аневризмы сопоставим с операционной летальностью.

Список литературы

- Власов В.В. Скрининг // Главный врач. 2003. № 2. С. 23–25.
- Власов В.В. Эпидемиология. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. С. 393–408.
- Общая врачебная практика по Джону Нобелю. Под ред. Дж. Нобеля. Пер. с англ. М.: Практика, 2005. С. 33–44.
- Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. основы доказательной медицины. Пер. с англ. М.: Медиа Сфера, 1998. С. 207–228.
- ACOG practice bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 42, April 2003. Breast cancer screening // Obstet. Gynecol. 2003. Vol. 101. P. 821–831.
- American college of obstetrics and gynecology. Cervical cytology screening. ACOG practice bulletin no. 45 // ACOG. 2003. Vol. 102. P. 417–427.
- American diabetes association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // Diabetes Care. 2010. Vol. 33 (Suppl 1). S62–S69.
- Andermann A., Blancquaert I., Beauchamp S., Déryc V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years // Bulletin of the World Health Organization. 2008. Vol. 86, № 4. P. 317–319.
- Elmore J.G., Armstrong K., Lehman C.D. et al. Screening for breast cancer // JAMA. 2005. Vol. 293. P. 1245–1256.
- Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary // Eur. J. of Cardiovasc. Prevention and Rehabilitation. 2007. Vol. 14. E1–E40.
- Health care guideline: preventive services for adults. fifteenth edition. institute for clinical systems improvement (ICSI). 2009. 71 p. (http://www.icsi.org/preventive_services_for_adults/preventive_services_for_adults_4.html).
- International diabetes federation clinical guidelines task force. Global guideline for type 2 diabetes. Brussels: International diabetes federation. 2005. (<http://www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf>).
- Levin B., Lieberman D.A., McFarland et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American cancer society, the US multi-society task force on colorectal cancer, and the American college of radiology // CA Cancer J. Clin. 2008. Vol. 58. P. 130–160.
- Patel P., Macerollo A. Diabetes mellitus: diagnosis and screening // Am. Fam. Physician. 2010. Vol. 81 (Suppl 7). P. 863–870.
- Qaseem A., Snow V., Sherif K. et al. Screening mammography for women 40 to 49 years of age: a clinical practice guideline from the American college of physicians // Ann. Intern. Med. 2007. Vol. 146, № 7. P. 511–515.
- Rex D.K., Johnson D.A., Lieberman D.A. et al. Colorectal cancer prevention 2000: screening recommendations of the American college of gastroenterology // Am. J. Gastroenterol. 2000. Vol. 95. P. 868–877.
- Smith R.A., Cokkinides V., Eyre H.J. American cancer society guidelines for the early detection of cancer, 2005 // CA Cancer J. Clin. 2005. Vol. 55. P. 31–44.
- The Guide to clinical preventive services 2014. Recommendations of the U.S. Preventive Services Task Force. <http://www.USPreventiveServicesTaskForce.org>.
- Wilson J.M., Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO, 1968. 163 p.

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



XV ПЛАТИНОВАЯ УНЦИЯ

ВСЕРОССИЙСКИЙ ОТКРЫТЫЙ КОНКУРС ПРОФЕССИОНАЛОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ

ОБЪЯВЛЯЕМ **СТАРТ** КОНКУРСА ПРОФЕССИОНАЛОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ «ПЛАТИНОВАЯ УНЦИЯ 2014»

Не упустите возможность принять участие в самом ярком профессиональном событии года!
В этом году конкурс является юбилейным.

Традиционно все результаты конкурса пройдут процедуру аудиторской проверки международной компанией EY.

Благодарим членов Экспертного Совета за участие в голосовании прошлого года
и надеемся на плодотворное сотрудничество в новом году.
Голосование первого этапа пройдет в период с 1 декабря 2014 по 23 января 2015.

Вы можете подать заявку в номинации «Проект года».
Все подробности на сайте www.uncia.ru

Аудитор конкурса: **EY**
Совершенство бизнес,
улучшаем мир

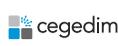
Генеральные
Информационные
Партнеры:



Информационные Партнеры:



Орг. комитет:



Исполнительная
дирекция конкурса:



Исполнительная дирекция конкурса «Платиновая Унция» – коммуникационное агентство «Аарон Ллойд»
117420, Москва, ул. Профсоюзная, 57. 8 (495) 786-25-43, 8 (964) 781-18-06
e-mail: 15@uncia.ru

Л.И. Дворецкий *

ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»,
кафедра госпитальной терапии № 2, г. Москва

ЛИХОРАДКА НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА: «ПО НАПРАВЛЕНИЮ К СТИЛЛУ»

Резюме

В статье приводятся основные критерии клинической ситуации, обозначаемой как «лихорадка неясного генеза» и представляющей собой междисциплинарную клиническую проблему. Основными причинами ЛНГ являются инфекционно-воспалительные процессы, злокачественные опухоли, неинфекционные воспалительные (ревматические, системные) и прочие заболевания. В группе неинфекционных воспалительных заболеваний среди больных ЛНГ важное место занимает БСВ. Обсуждаются исторические аспекты описания заболевания, диагностические критерии, вопросы дифференциальной диагностики болезни Стилла и её место у больных ЛНГ. Приводится описание двух пациентов с ЛНГ, у которых была диагностирована болезнь Стилла, характеризующаяся рядом особенностей.

Ключевые слова: лихорадка, лихорадка неясного генеза, болезнь Стилла, болезнь Стилла у взрослых.

Abstract

The article provides the basic criteria of the clinical situation known as «fever of unknown origin» which is an interdisciplinary clinical problem. The main reasons for fever of unknown origin are infectious-inflammatory processes, malignant tumors, non-infectious inflammatory (rheumatic fever, systemic disease) and other diseases. In the group of non-infectious inflammatory diseases among patients with fever of unknown origin Still's disease in adults occupies an important place. The author discusses the historical aspects of the description of the disease, diagnostic criteria, differential diagnosis of Still's disease and its place in patients with fever of unknown origin; describes two patients with fever of unknown origin, diagnosed with Still's disease by a number of features.

Key words: fever, fever of unknown origin, Still's disease, Still's disease in adults.

БС — болезнь Стилла, БСВ — БС у взрослых, ЛНГ — лихорадка неясного генеза, РА — ревматоидный артрит.

Название статьи навеяно романом Марселя Пруста «По направлению к Свану» из цикла «В поисках утраченного времени», заключавшем в себе такую же сюжетную интригу (сложное переплетение прошлого и настоящего), какую представляет для клиницистов ЛНГ. Данный термин прочно вошёл в клинический лексикон и утвердился в медицинской литературе после того, как Р. Петерсдорф (R. Petersdorf) и П. Бисон (P. Beeson) (рис. 1, 2) опубликовали результаты исследования 100 больных с длительной неясной лихорадкой, причину которой удалось установить после дополнительного обследования у 85 человек [28].

Что скрывается под термином «лихорадка неясного генеза»?

В своей работе Р. Петерсдорф и П. Бисон постулировали следующие критерии ЛНГ:

- температура тела 38,3°C и выше;
- длительность лихорадки не менее 3 недель (ежедневно или с перерывами);
- неясность диагноза после недели стационарного обследования (в дальнейшем допускалась возможность амбулаторного обследования).

Следует упомянуть, что сообщения о больных неясными лихорадками появлялись задолго до вышеупомянутого исследования [3, 12], однако не были определены критерии данного состояния, а нозологическая диагностика оказывалась расплывчатой. В последующем статья Р. Петерсдорф и П. Бисон дала старт целой серии многочисленных публикаций с анализом больных, отвечающим предложенным критериям ЛНГ и обсуждением причин лихорадки у данной категории пациентов. Спектр заболеваний, лежащих в основе ЛНГ, достаточно широк и включает болезни, относящиеся к компетенции терапевта, хирурга, онколога, инфекциониста и ряда других специалистов, что свидетельствует о междисциплинарности этой проблемы. Однако до расшифровки истинной природы ЛНГ пациенты, как правило, находят в общетерапевтических, реже — в специализированных отделениях, куда поступают в зависимости от характера имеющейся симптоматики с подозрением на пневмонию, инфекции мочевыводящих путей, ревматические и другие заболевания (рис. 3).

В результате проведённого диагностического поиска в большинстве случаев удаётся верифицировать заболевание, однако у определённой категории паци-

* Контакты. E-mail: dvoretski@mail.ru. Телефон: (499) 782-30-84

ентов причина лихорадки так и остаётся нерасшифрованной. Результаты тщательного обследования больных с ЛНГ показали, что в основе данного синдрома лежит не эксклюзивная патология, не какие-то редко встречающиеся и малознакомые врачу болезни, а хорошо известные заболевания, характеризующиеся необычной манифестацией как в дебюте, так и на протяжении более длительного периода болезни. Особенностью такого необычного течения является наличие лихорадки, либо преобладающей в клинической картине, либо являющейся основным проявлением заболевания. Поэтому можно утверждать, что в основе ЛНГ лежат обычные заболевания с необычным течением.

Анализ данных литературы и собственный клинический опыт свидетельствуют о том, что в основе ЛНГ лежат заболевания, которые условно можно разделить на несколько групп:

- генерализованные или локальные инфекционно-воспалительные процессы;
- злокачественные опухоли;
- неинфекционные воспалительные заболевания (ревматические, системные, аутоиммунные);
- прочие заболевания, разнообразные по этиологии, патогенезу, течению и прогнозу.

У определённой категории больных причину лихорадки расшифровать не удаётся, несмотря на тщательное обследование с использованием информативных методов.

Среди причин ЛНГ неинфекционные воспалительные заболевания занимают треть по частоте место и диагностируются в 14,8–39% случаев. В одном из исследований ревматические болезни, объединённые в группу «неинфекционные воспалительные заболевания», фигурировали даже как основная причина ЛНГ, составляя 35,4%, что превышало частоту этиологической роли инфекций и злокачественных опухолей [32]. Для этой группы заболеваний, лежащих в основе ЛНГ, предложены различные номинации (ревматические заболевания, системные заболевания, коллагеновые болезни, системные васкулиты, аутоиммунные заболевания). Принятый большинством термин «неинфекционные воспалительные заболевания» [16] позволяет расширить данную группу нозологий, включающую также и гранулематозные болезни (саркоидоз), воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, болезнь Уиппла), а также такие заболевания, как подострый тиреоидит, первичный склерозирующий холангит и некоторые другие, которые обычно принято относить к «прочим» причинам ЛНГ.

В группу «неинфекционные воспалительные заболевания» включают главным образом такие нозологические формы, как системная красная волчанка, РА, ревматическая полимиалгия, БСВ, различные формы



Рисунок 1. Р. Петерсдорф (1926–2006)



Рисунок 2. П. Бисон (1908–2006)



Рисунок 3. Профиль отделений, в которые госпитализируются больные с ЛНГ [26]

системных васкулитов (узелковый артериит, височный артериит и др.), так называемые перекрёстные синдромы (overlaps). Привычные диагностические признаки вышеуказанных заболеваний могут быть недостаточно выражены или отсутствовать при лихорадочных дебютах системной красной волчанки и других системных васкулитов, когда лихорадка опережает появление суставного синдрома или других системных проявлений. В подобных ситуациях подозрение на системную патологию, определяющее направление диагностического поиска, может возникать при динамическом наблюдении за больными после выявления других клинико-лабораторных признаков.

«По направлению к Стиллу»

Среди неинфекционных воспалительных заболеваний в качестве одной из причин ЛНГ стали чаще (20–56%) диагностировать БС — заболевание с менее очерченными нозологическими рамками и не имеющее специфических лабораторных признаков [18, 19, 22, 24, 25].

Среди достаточно большой когорты больных ЛНГ, включающей 449 человек, ревматические заболевания были выявлены у 76 (17%), причём наиболее часто (34,2%) диагностировалась БС [23].

На протяжении длительного времени с момента описания первых случаев заболевания у детей диагноз БСВ вызывал значительные трудности и ставился относительно редко. Поскольку основными проявлениями заболевания является лихорадка в сочетании с другими признаками (суставной синдром, лимфоаденопатия, лейкоцитоз и др.), основные усилия клиницистов была направлены на исключение инфекционной и опухолевой патологии, что требовало не только много времени, но и значительных финансовых затрат. Ведь наряду с многочисленными диагностическими процедурами больным нередко проводилась антибактериальная терапия в связи с подозрением на инфекции, как это практикуется у больных с ЛНГ, даже при неverified диагнозе. Отсутствие же эффекта от одного антибиотика, в свою очередь, влекло за собой назначение нового препарата. И хотя в наши дни БС распознаётся чаще, диагноз этого заболевания у взрослых остаётся одним из самых трудных в ревматологии как из-за относительной редкости, так и в связи с многообразием клинических симптомов, имитирующих другие процессы, а также отсутствием патогномичных клинико-лабораторных признаков.

Немного истории

История появления в клинической практике данного заболевания началась с того, как английский врач, считающийся отцом британской педиатрии, Джордж Фредерик Стилл (George Frederick Still) (рис. 4) описал в 1897 г. «особую форму болезни суставов, встречающуюся у детей» [31]. Работа основывалась на личном опыте автора, наблюдавшего 22 ребёнка, 19 из которых он лечил лично. Д.Ф. Стилл выделил несколько вариантов заболевания: РА, артропатию Жаку (деформирующая артропатия суставов кистей у больного с повторными ревматическими лихорадками и пороком сердца) и системное начало артрита, которое до сих пор носит его имя.

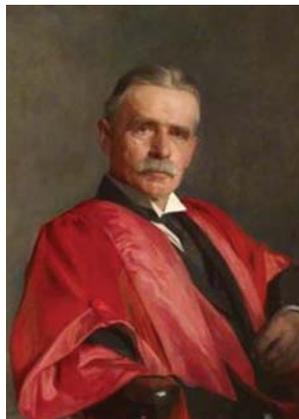


Рисунок 4. Джордж Фредерик Стилл (1868–1941)

Д.Ф. Стилл описал особенности поражения суставов у детей, отличающиеся от РА взрослых, подчеркнув, что заболевание начинается до потери молочных зубов, с половым диморфизмом 50:50 и проявляется лихорадкой, лимфоаденопатией, спленомегалией, полисерозитом, анемией, задержкой роста при отсутствии деформации суставов. Примечательно, что в первоначальном сообщении не упоминалось

о наличии у больных кожной сыпи — признака, являющегося в настоящее время ключевым для диагностики БС. Действительно, характерная сыпь, названная «ревматоидной сыпью», была описана не самим Д.Ф. Стилом, а М.Е. Boldero, который в 1933 г. указал на переходящую эритематозную сыпь на разгибательных поверхностях конечностей [8]. Более подробная характеристика экзантемы впоследствии была приведена I.S. Isdale и E.G. Wywaters, которые продемонстрировали строгую связь между «ревматоидной сыпью» и другими симптомами болезни, в частности интермиттирующей лихорадкой, лимфоаденопатией, спленомегалией, лейкоцитозом и увеличением СОЭ [20].

Следует отметить, что за год до сообщения Д.Ф. Стилла подобная хроническая артропатия с острым началом РА, сопровождавшаяся лихорадкой, лимфоаденопатией и/или спленомегалией, была описана у взрослых G.A. Vannatune [16] и A. Chauffard [13], а описания единичных наблюдений с такой же клинической картиной встречались в литературе и до 1896 г.

В 1933 г. O. Moltke опубликовал статью под названием «Болезнь Стилла у взрослых», в которой подверг сомнению возрастную критерий ювенильного артрита и БС, расширив его до 35 лет [27]. Им было описано четверо молодых мужчин в возрасте от 15 до 28 лет с острым полиартритом, лихорадкой, профузным потоотделением, лимфоаденопатией, воспалённым горлом, мышечной атрофией, анемией и увеличением СОЭ. Спустя несколько лет, в 40-х гг. XX в., во французской медицинской литературе появились термины «синдром Wissler–Fanconi» и «аллергический субсепсис», подразумевающие ту же клиническую картину, что и при БС. Ряд публикаций, где описывались подобные случаи без обозначения их как БС, появились и в английской литературе. Это продолжалось до начала 70-х гг., когда E.G. Wywaters, J.S. Vujak и соавт. представили две большие серии наблюдений, продемонстрировавших распространение «ювенильности» заболевания на взрослый возраст [9].

В 1966 г. известный английский ревматолог E. Wywaters в докладе «Что такое болезнь Стилла?», сделанном на Геберденовских чтениях [10], указал, что такие признаки заболевания, как лихорадка, сыпь, лимфоаденопатия и спленомегалия, возникшие у взрослых, следует обозначать как БСВ. Спустя 5 лет им же была опубликована статья, специально посвящённая БСВ [11], с описанием 14 случаев, 4 из которых были представлены ранее. E. Wywaters пришёл к заключению, что БСВ — особое, отличающееся уникальностью, самостоятельное заболевание, а не просто «возрастная форма» полиартрита взрослых. В дальнейшем заболевание перестало быть только уделом педиатров и все случаи, выходящие за рамки детского и юношеского возраста, стали обозначаться как «болезнь Стилла у взрослых», что нашло отражение в МКБ-10 в рубрике «Другие ревматоидные

артриты» под кодом M06.1. «Болезнь Стилла у взрослых». В то же время в рубрике «Ювенильные артриты» занимает место «Ювенильный артрит с системными проявлениями» под кодом M08.2.

Место болезни Стилла у взрослых среди больных с лихорадкой неясного генеза

Заболеваемость БСВ составляет 1,5/100000 и имеет два возрастных пика: первый у лиц в возрасте 15–25 лет, второй — 36–45 лет [6]. Среди 130 больных ЛНГ, наблюдавшихся на протяжении 18 лет, ревматические заболевания диагностировались у 36 (28%), причём доля больных с БСВ составляла среди них 56%. Возраст больных колебался от 16 до 65 лет, составляя в среднем 34 года. Наряду с лихорадкой, наблюдавшейся у всех пациентов, клиническая симптоматика характеризовалась артралгиями (90%), кожной сыпью (85%), болями (першением) в горле (75%), артритом (65%), миалгией (60%), спленомегалией (40%), гепатомегалией (25%), лимфоаденопатией (15%). Лабораторные признаки включали анемию (65%), нейтрофильный лейкоцитоз (90%), увеличение СОЭ (100%), повышение активности печёночных трансаминаз (65%). Почти всем больным (90% случаев) до установления диагноза назначались антибиотики в связи с подозрением на стрептококковый фарингит (50% больных), инфекционный эндокардит [26], сепсис [42], бактериальный менингит [12]. В качестве предполагаемых неинфекционных заболеваний фигурировали ревматическая лихорадка, серонегативный РА, полимиозит. У всех больных была получена ремиссия на фоне лечения индометацином и глюкокортикоидами. У 3 человек наступил рецидив заболевания [24]. В другом клиническом исследовании [32] проведён анализ 22 больных с БСВ, манифестировавшихся главным образом лихорадкой. Ежегодная заболеваемость БСВ была оценена как 2 новых случая на 100000 населения. Авторами обращено внимание на некоторые лабораторные показатели заболевания, в частности высокое содержание в сыворотке Д-димера у 4 пациентов, что требует дальнейшего изучения клинического значения данного лабораторного показателя при БСВ. Другим лабораторным признаком при БСВ является высокий уровень ферритина в сыворотке, приобретающий диагностическое значение и позволяющий снизить затраты на многочисленные, не всегда обоснованные обследования у больных ЛНГ.

Типичный для БСВ лихорадочный паттерн характеризуется однократными или двукратными ежедневными пиками [32]. С началом противовоспалительной терапии и клиническим улучшением он может измениться в любом варианте. Приблизительно у 2/3 больных отмечаются температурные пики до 40°C. Фебрильные пароксизмы цикличны и имеют тенденцию к возврату каждые 24, иногда — 12 ч.

Ещё в 1897 г Д.Ф. Стилл заметил, что «пирексические атаки демонстрируют любопытную регулярность возвратов». F.G. Wywaters обратил внимание, что лихорадка «характеризуется высокими пиками к вечеру и возвращением к нормальным значениям утром» [10]. Хронология развития лихорадки практически одинакова у всех больных. Пароксизму предшествует потрясающий озноб, затем в течение 2–4 ч температура возрастает до максимальных цифр и заканчивается падением с обильным потоотделением. Большинство пациентов указывают на начало лихорадочного пароксизма поздней ночью (22–02 часа). Описаны также варианты начала лихорадки поздним утром (11–12 часов) или поздним днём (16–18 часов). Однако более важным в клиническом отношении является тот факт, что у каждого больного лихорадка появляется в одно и то же время постоянно до начала противовоспалительной терапии. Степень выраженности и частота лихорадочных пароксизмов коррелируют чаще всего с общими неспецифическими симптомами, реже — с системными признаками и почти никогда — с суставным синдромом.

У многих пациентов имеется кожная сыпь, которая не всегда обнаруживается и требует целенаправленного поиска. Сыпь, получившая название «сыпь Стилла», состоит из нестойких, быстро исчезающих макулёзных или макуло-папулёзных элементов розового цвета (цвета лосося), не вызывающих зуда. Обычно она локализуется на туловище, конечностях или участках кожи, подвергаемых трению (феномен Кебнера). Следует иметь в виду, что нередко сыпь обнаруживается только в периоды повышения температуры и сопровождается зудом. Зачастую изменения на коже не выявляются вследствие поверхностного осмотра, а в случаях выявления сыпи её рассматривают как проявление лекарственной аллергии на фоне приёма жаропонижающих препаратов и антибиотиков по поводу лихорадки.

Диагностические критерии болезни Стилла у взрослых

Несмотря на большое количество исследований, при БСВ до сих пор не выявлено специфического маркера, что заставляет подходить к этому диагнозу с позиций исключения других заболеваний (вирусные инфекции, реактивный артрит, другие ревматические и лимфопролиферативные заболевания). С большой вероятностью БСВ можно заподозрить на ранних стадиях процесса при наличии триады: лихорадка, кожные высыпания и суставный синдром [1]. Однако, как указывают многие авторы, при постановке диагноза необходимо наблюдение за больным в течение как минимум 6 недель, а иногда и до 6 месяцев.

Диагностические критерии, разработанные различными авторами [15, 17, 34], были протестированы

Таблица 1. Диагностические критерии БСВ

Авторы	Большие критерии	Малые критерии	Вероятность диагноза
J.J. Cush и соавт.	Ежедневная лихорадка 39°C и выше. Сыпь Стилла. Лейкоцитоз и ускорение СОЭ. Отрицательные RF и ANA. Запястный анкилоз. (каждый критерий — 2 балла)	Начало в возрасте до 35 лет. Артриты. Продром с воспаленным горлом. Повышение активности печеночных ферментов. Серозиты. Шейный или тарзальный анкилоз. (каждый критерий — 1 балл)	Определённый диагноз: более 10 баллов при 6 месяцах наблюдения. Вероятный диагноз: более 10 баллов при 6 неделях наблюдения.
M. Yamaguchi и соавт.	Лихорадка 39°C и выше длительностью не менее 1 недели. Артралгия длительностью 2 недели и более. Типичная сыпь. Лейкоцитоз ($> 10 \times 10^9/\text{л}$), > 80% гранулоцитов.	Боли в горле. Лимфаденопатия и/или спленомегалия. Печёночная дисфункция. Отсутствие ревматоидного и антинуклеарного факторов.	Необходимо наличие 5 и более критериев, включая 2 и более больших при исключении других заболеваний.
V. Fautrel и соавт.	Лихорадка (более 39°C). Артралгии. Транзиторная эритема. Фарингит. Увеличение числа нейтрофильных гранулоцитов (более 80%). Повышенное содержание ферритина в крови.	Макулопапулезная сыпь. Лейкоцитоз (более $40 \times 10^9/\text{л}$).	4 больших критерия или 3 больших + 2 малых критерия

на чувствительность и специфичность. Критерии J.J. Cush и M. Yamaguchi имеют специфичность выше 92%. В то же время чувствительность критериев M. Yamaguchi и J.J. Cush составляют 96 и 80% соответственно. В табл. 1 представлены различные критерии БСВ, позволяющие опираться на них в диагностике заболевания.

Пример из практики

Больной У., 46 лет, поступил в стационар ГКБ № 7 12.05.2013 с жалобами на повышение температуры до 39°C с ознобами, одышку в покое, слабость. Считает себя больным с 01.05.13, когда появилась боль в горле и болезненность при глотании, ломота во всем теле, суставах, повышение температуры до 39°C с ознобами, потами. В дальнейшем появилась нарастающая одышка, усиливающаяся в положении лежа. Лечился амбулаторно цефазолином, ципролетом без эффекта, в связи с чем находился на стационарном лечении с 07.05.13 по 11.05.13. Предполагался инфекционный эндокардит, миокардит, тромбоэмболия лёгочной артерии. Проводилась также антибактериальная терапия цефтриаксоном, амикацином, ванкомицином, меронемом, клексаном. В связи с неэффективностью лечения доставлен в ГКБ № 7.

Состояние при поступлении средней тяжести. Сознание ясное. Положение активное. Кожные покровы землистой окраски, влажные, без высыпаний. Периферические лимфоузлы не увеличены. Суставно-мышечная система без особенностей. При аускультации лёгких хрипов не выслушивается ЧД 20/мин. Границы сердца расширены влево. Тоны сердца глухие, ритмичные. Диастолический шум в проекции аорты. ЧСС 75/мин АД 120/70 мм рт.ст. Со стороны других органов и систем без патологии.

Анализ крови: Нв — 116 г/л, Эр. — $4,3 \times 10^{12}/\text{л}$, Л — $25 \times 10^9/\text{л}$, Э — 1, П — 38, С — 56, Л — 4, М — 1. Тромбоциты $591 \times 10^9/\text{л}$. Токсогенная зернистость нейтрофилов. СОЭ — 81 мм/ч. Биохимический анализ крови: мочевины — 9,3 ммоль/л, креатинин — 99 мкмоль/л, КФК — 128 ЕД/л, билирубин общий — 20,5 мкмоль/л, мочевиная кислота — 0,182 мкмоль/л, АСТ — 118 ЕД/л, АЛТ — 166 ЕД/л, ЛДГ — 497 ЕД/л, С-реактивный белок — 192 ммоль/л. Ревматоидный фактор и антитела к нативной ДНК не выявлялись. Многочисленные микробиологические исследования крови: роста нет. При КТ органов грудной клетки выявлена жидкость в плевральных полостях и в проекции полости перикарда, мелкие паратрахеальные и параортальные лимфоузлы, выраженные застойные изменения в лёгких. КТ органов брюшной полости: умеренная гепатоспленомегалия. ЭКГ — ритм синусовый, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. ЭХО-ГК — гидроперикард. В связи с нарастающими признаками компрессии проведено дренирование полости перикарда и аспирация 350 мл серозно-геморрагической жидкости. Проводился дифференциальный диагноз между септическим процессом из невыявленного очага, туберкулёзом, лимфопролиферативным и системным заболеванием. Клиническая картина заболевания в виде лихорадки, устойчивой ко многим антибиотикам, отрицательные результаты микробиологических исследований крови, данные ЭХО-КГ, отрицательный квантифероновый тест позволяли исключить бактериальную инфекцию (эндокардит) и туберкулёз. Трепанобиопсия не подтверждала наличия поражения костного мозга. Наиболее реальной представлялось системное заболевание, а с учётом имеющихся признаков — БСВ, которой соответствовало наличие больших и малых критериев (табл. 1). На фоне назначения преднизолона в суточной дозе 60 мг отмечено снижение, а в дальнейшем

нормализация температуры тела, исчезновение болей в суставах и мышцах, улучшение общего состояния и больной был переведён в ревматологическое отделение. По данным анамнеза (12 недель спустя) состояние удовлетворительное, лабораторные признаки активности процесса отсутствуют.

По критериям J.J. Cush и соавт., диагноз БСВ у наблюдаемого пациента позиционировался как вероятный: 6 баллов по большим критериям (ежедневная лихорадка 39°C и выше, лейкоцитоз и ускорение СОЭ, отсутствие ревматоидного фактора и антител к ДНК) и 4 балла по малым критериям (артриты, синдром с воспалённым горлом, повышение активности печёночных ферментов, серозиты) при наблюдении свыше 6 недель. Определённый диагноз БСВ соответствовал критериям В. Fautrel и соавт.: 4 больших критерия (лихорадка более 39°C , артралгии, фарингит, увеличение числа нейтрофильных гранулоцитов более 80%, повышенное содержание ферритина в крови). В данном случае выявление повышенного уровня ферритина в крови явилось ключевым диагностическим признаком заболевания. Диагноз БСВ у наблюдаемого больного соответствовал также и критериям М. Yamaguchi и соавт. (5 и более критериев, включая 2 и более больших при исключении других заболеваний).

Ведение данного пациента до установления диагноза БСВ иллюстрирует столь укоренившуюся ошибочность тактики врача в подобных ситуациях. В связи с наличием лихорадки, артралгии, миалгии, лимфаденопатии, спленомегалии, кожных высыпаний, общего недомогания таким пациентам проводятся многочисленные курсы антибактериальной терапии по поводу предполагаемого сепсиса, хотя в посевах крови возбудитель не обнаруживается. Отсутствие эффекта от антибактериальной терапии трактуется обычно как следствие назначения неадекватного препарата, что влечёт назначение нового антибиотика, как это имело место у наблюдаемого пациента. Суставной синдром при БСВ может отходить на второй план вследствие выраженных системных проявлений заболевания. Особенностью заболевания является наличие экссудативного перикардита, потребовавшего перикардиоцентеза в связи с развитием тампонады. В литературе описаны подобные случаи ЛНГ при БСВ с наличием перикардита, гепатоспленомегалии, асептического менингита [14].

Пример из практики

Больной С., 48 лет, поступил в клинику с жалобами на повышение температуры тела до $38-39^{\circ}\text{C}$, боли в суставах и мышцах, слабость. По данным анамнеза, в 7-летнем возрасте наблюдался у ревматолога по поводу «инфекционно-аллергического синдрома» (со слов больного). В 1982 г., также со слов больного, диагностирован сепсис. Однако документальных данных не было представлено. В 1984 г. обследовался в Гематологическом центре в связи с «лихо-

радкой неясного генеза», суставного синдрома, лимфоаденопатии. После тщательного всестороннего обследования с использованием морфологических методов исследования, включая биопсию лимфоузла, трепанобиопсию, опухолевое заболевание системы крови было исключено. На фоне назначения глюкокортикоидов температура тела нормализовалась, и больному был выписан с диагнозом «недифференцированное заболевание соединительной ткани» с рекомендацией постепенного снижения дозы преднизолона. До 1992 г. состояние больного оставалось удовлетворительным, он продолжал работать слесарем. В 1992 г. вновь отметил повышение температуры до фебрильных цифр, боли в горле, суставах, мышцах. Обследовался в стационаре. Лечение антибиотиками было неэффективным, назначен преднизолон с хорошим эффектом. Выписан в удовлетворительном состоянии с тем же диагнозом: недифференцированное заболевание соединительной ткани. Очередной рецидив заболевания возник в октябре 2013 г. Лечился антибактериальными препаратами (амоксиклав) без эффекта, в связи с чем госпитализирован в ГКБ № 7. При поступлении состояние средней тяжести. Температура тела $39,2^{\circ}\text{C}$. Кожные покровы обычной окраски, высыпаний не обнаружено. Увеличение шейных и подмышечных лимфоузлов. ЧСС 88/мин, АД 120/80 мм рт. ст. Тоны сердца ритмичные, шумов не выслушивается. В лёгких дыхание везикулярное, без хрипов. Живот мягкий, безболезненный. Пальпируется край селезёнки. Со стороны других органов и систем без особенностей.

Анализ крови: Нв — 150 г/л, Эр. — $4,5 \times 10^{12}/\text{л}$, Л — $19,5 \times 10^9/\text{л}$, Э — 2, метамелоцит — 1, П — 10, С — 81, Л — 8, М — 1. СОЭ — 48 мм/ч. Анализ мочи: относительная плотность — 1020, белок — 0,33%, Л — 1–2, Эр. — 0–1. Биохимическое исследование крови: общий белок — 71 г/л, билирубин — 20,5 мкмоль/л, АСТ — 118 ЕД/л, АЛТ — 166 ЕД/л, ЛДГ — 497 ЕД/л, СРБ — 192,0 ммоль/л, ревматоидный фактор — 56 МЕ/мл (норма ≤ 14 МЕ/мл), антинуклеарный фактор не выявляется, ферритин — 984 мкг/л (норма 30–200 мкг/л). Бактериологическое исследование крови: роста нет. С учётом течения заболевания в виде лихорадки, устойчивой к антибиотикам и купировавшейся глюкокортикоидами, лимфоаденопатии, умеренно выраженной спленомегалии, суставно-мышечного синдрома (артралгии, миалгии), нейтрофильного лейкоцитоза, повышение активности печёночных ферментов и высокого содержания ферритина в сыворотке, а также отсутствия убедительных данных за наличие инфекционной и опухолевой патологии был поставлен диагноз болезнь Стилла у взрослых (M06.1, согласно МКБ-10).

Вероятность и определённости диагноза базировалась на имеющихся у больного критериях заболевания (табл. 1). По критериям J.J. Cush и соавт., у больного насчитывалось 10 баллов для определённого диагноза БСВ (6 баллов по большим и 4 балла по малым критериям с учётом срока наблюдения, превышающего 6 месяцев). Согласно критериям М. Yamaguchi и соавт., диагноз БСВ у наблюдаемого больного основывается на наличии 5 и более критериев, включая

3 и более больших критерия, и исключения других заболеваний. У пациента имелось 3 больших критерия (лихорадка 39°C и выше длительностью не менее 1 недели, артралгия длительностью 2 недели и более, лейкоцитоз выше $10 \times 10^9/\text{л}$ с увеличением гранулоцитов до 80% и более) и 3 малых (лимфаденопатия и/или спленомегалия, печёночная дисфункция, отсутствие ревматоидного и антинуклеарного факторов). Набор вышеперечисленных критериев давал основание диагностировать БСВ. Если ориентироваться на диагностические критерии В. Fautrel и соавт., у больного имелось 4 больших критерия (лихорадка более 39°C, артралгии, фарингит, увеличение числа нейтрофильных гранулоцитов более 80%, повышенное содержание ферритина в крови), что было достаточно для диагноза БСВ. Что касается кожных высыпаний как одного из больших критериев БСВ, не выявлявшихся у наблюдаемых нами больных, то они часто оказываются эфемерными («быстропроходящая сыпь» в критериях М. Yamaguchi и соавт.), в связи с чем могут быть легко пропущены при клиническом обследовании больных, особенно в случаях недостаточно тщательного, поверхностного осмотра.

У каждого из наблюдаемых больных обращает внимание постоянное повышение активности трансаминаз (АЛТ и АСТ), что в сочетании с лихорадкой, увеличением печени и селезёнки нередко заставляет подозревать патологию печени и проводить диагностический поиск в соответствующем направлении. Между тем, повышение активности печёночных ферментов считается довольно характерным лабораторным признаком БСВ [7], включённым в диагностические критерии заболевания [15, 34]. Так, умеренные повышения активности трансаминаз (от 2 до 5 норм) регистрировались у 65%, более выраженная трансаминаземия (более 5 норм) — у 12%, повышение активности ГГТ и щелочной фосфатазы — у 65%, показателей ЛДГ — у 35% больных БСВ [4]. Аналогичные результаты приводятся китайскими исследователями на основании наблюдения за 77 больными БСВ. Различная степень повышения активности печёночных ферментов (от менее 2 до более 5 норм) была обнаружена в 62,3% случаев, повышение активности щелочной фосфатазы, ГГТ и ЛДГ выявлено в 32,9, 48,1 и 69% соответственно. У всех пациентов на фоне лечения глюкокортикоидами отмечалась нормализация активности ферментов, за исключением 1 больного, умершего от тяжёлого гепатита [35].

Диагноз БСВ обычно подкреплялся повышением содержания в крови ферритина, что является одним из больших диагностических критериев заболевания [17]. У наблюдаемых нами пациентов высокий уровень ферритина в крови стал ключевым диагностическим признаком заболевания. Следует отметить, что круг заболеваний, сопровождающихся гиперферритинемией, довольно широк, однако особенно

высокий уровень ферритина наряду с БСВ выявляется при следующих клинических ситуациях [29]:

- синдром активации макрофагов;
- катастрофический антифосфолипидный синдром;
- септический шок.

Другой особенностью течения БСВ у данного пациента является продолжительность заболевания (почти 30 лет!) с длительными ремиссиями на фоне поддерживающей терапии глюкокортикоидами и рецидивами после отмены препарата. Более того, есть основание считать, что дебют заболевания мог иметь место ещё в 1982 г., но был «традиционно» расценен как «сепсис», что является достаточно частой диагностической ошибкой в подобных ситуациях. Случаи необычно длительного течения заболевания с продолжительными ремиссиями описывались в литературе и в настоящее время уже не являются клиническим эксклюзивом. Обращает внимание доброкачественное течение заболевания на протяжении такого длительного срока без прогрессирования суставного поражения, без висцеральных поражений, в отличие от единичных сообщений, в которых описываются тяжёлые поражения суставов, требующие хирургического вмешательства, развитие амилоидоза почек с почечной недостаточностью и др. В связи с этим представляют интерес результаты длительного наблюдения за пациентами с БСВ. При длительном наблюдении (в среднем 10 лет) за 104 больными БСВ, получавшими глюкокортикоидную терапию, подчёркивается доброкачественное течение и отсутствие ухудшения качества жизни (ограничения в учёбе и работе, психологический комфорт и др.) по сравнению с контрольной группой [30]. Доброкачественное течение заболевания, стойкие продолжительные ремиссии даже после отмены глюкокортикоидной терапии отмечены и другими авторами, длительно (до 13 лет) наблюдавшими пациентов с БСВ. Рецидивы заболевания после отмены лечения наблюдались в редких случаях, причём пациенты хорошо отвечали на возобновление терапии глюкокортикоидами [2].

В настоящее время считается общепринятым, что подавляющее большинство больных БСВ нуждаются в глюкокортикоидной терапии для контроля симптомов заболевания, прежде всего лихорадки. При этом препараты назначаются либо внутрь (0,5–1 мг/кг в пересчёте на преднизолон), либо пульс-терапия метилпреднизолоном или де-ксаметазоном в рефрактерных случаях [1, 21].

Таким образом, в данном сообщении мы попытались привлечь внимание врачей различного профиля к БСВ, которая является одной из причин ЛНГ. Это заболевание, характеризующееся многообразием вариантов течения, следует обязательно включать в круг диагностического поиска при наличии ЛНГ. С учётом нечётко очерченных нозологических рамок и отсутствия специфических лабораторных призна-

ков БСВ диагноз должен базироваться на наличии предлагаемых критериев заболевания при исключении других причин ЛНГ (инфекции, злокачественные опухоли и др.). Своевременное включение БСВ в круг дифференциально-диагностического поиска у пациентов ЛНГ, имеющих соответствующие признаки, увеличивает шанс на более раннюю диагностику заболевания, позволяя тем самым сократить время и финансовые затраты на обследование больных ЛНГ, а также избавлять их от неоправданной антибактериальной терапии и более обоснованно подходить к назначению глюкокортикоидной терапии.

Ⓐ

Список литературы

1. Муравьев Ю.В., Насонов Е.Л. Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых // Научно-практическая ревматология. 2011. № 2. С. 58–65.
2. Akritidis N., Papadopoulos A., Pappas G. Long-term follow-up of patients with adult-onset Still's disease // Scand. J. Rheumatol. 2006. Vol. 35, № 5. P. 395–397.
3. Alt H.L., Barker M.H. Fever of unknown origin // JAMA. 1930. Vol. 94, № 19. P. 1457–1461.
4. Andrès E., Kurtz J.E., Perrin A.E. et al. Retrospective monocentric study of 17 patients with adult Still's disease, with special focus on liver abnormalities // Hepatogastroenterology. 2003. Vol. 50, № 49. P. 192–195.
5. Bannatyne G.A., Wohlman A.S., Blaxall F.R. Rheumatoid arthritis: its clinical history, etiology and pathology // Lancet. 1896. Vol. 1. P. 1120–1125.
6. Baxevanos G., Tzimas T., Pappas G., Akritidis N. A series of 22 patients with adult-onset Still's disease presenting with fever of unknown origin. A difficult diagnosis? // Clinical Rheumatology. 2012. Vol. 31, № 1. P. 49–53.
7. Ben Taarit C., Turki S., Ben Maiz H. Adult Still's disease: study of a series of 11 cases // J. Mal. Vasc. 2002. Vol. 27, № 1. P. 31–35.
8. Boldero M.E. Mod. Soc. Trans. London, 1933. Vol. 16. P. 55.
9. Bujak J.S., Aptaker R.G., Decker J.L., Wolffs M. Juvenile rheumatoid arthritis presenting in the adult as fever of unknown origin // Medicine (Baltimore). 1973. Vol. 52, № 43. P. 443–446.
10. Bywaters E.G. Heberden oration, 1966. Categorization in medicine: a survey of Still's disease // Ann. Rheum. Diseases. 1967. Vol. 26, № 3. P. 185–193.
11. Bywaters E.G. Still's disease in the adult // Ann. Rheum. Dis. 1971. Vol. 30. P. 121–133.
12. Cabo R.C. The three long-continued fevers of New England // Boston Med. Surg. J. 1907. Vol. 157. P. 281–285.
13. Chauffard A., Ramond F. Rev de Med. 1896. Vol. 16. P. 345.
14. Cunha B.A., Hage J.E., Nouri Y. Recurrent fever of unknown origin (FUO): aseptic meningitis, hepatosplenomegaly, pericarditis and a double quotidian fever due to juvenile rheumatoid arthritis (JRA) // Heart Lung. 2012. Vol. 41, № 2. P. 177–180.
15. Cush J.J., Medsger T.A., Christy Jr. et al. Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome // Arthritis and Rheumatism. 1987. Vol. 30, № 2. P. 186–194.
16. De Kleijn E.M. et al. More fever of unknown origin (FUO): A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria // Medicine (Baltimore) 1997. Vol. 76. P. 392–400.
17. Fautrel B., Zing E., Golmard J. et al. Proposal for a New set of classification criteria for adult onsets Still's disease // Medicine (Baltimore). 2002. Vol. 81. P. 194–200.
18. Fever of unknown origin in Turkey: evaluation of 87 cases during a nine-year-period of study // J. of Infection. 2004. Vol. 48, № 1. P. 81–85.
19. Hu Y., Lu H., Zhang Y. et al. Fever of unknown origin: revisited of 142 cases in a tertiary Chinese hospital // BioScience Trends. 2008. Vol. 2, № 1. P. 44–46.
20. Isdale I.C., Bywaters E.G. Quarterly Journal of Medicine. 1956. Vol. 23. P. 377–387.
21. Khraishi M., Fam A.G. Treatment of fulminant adult Still's disease with intravenous pulse methylprednisolone therapy // J. Rheumatol. 1991. Vol. 18. P. 1088–1090.
22. Kucukardali Y. et al. The spectrum of diseases causing fever of unknown origin in Turkey: a multicenter study // Intern. J. of Infect. Diseases. 2008. Vol. 12. P. 71–79.
23. Ma X.J., Wang A.X., Deng G.H., Sheng R.Y. A clinical review of 449 cases with fever of unknown origin // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2004. Vol. 43. P. 682–685.
24. Mert A., Ozaras R., Tabak F. et al. Fever of unknown origin: a review of 20 patients with adult-onset Still's disease // Clin. Rheumatol. 2003. Vol. 22, № 2. P. 89–93.
25. Mete B., Vanli E., Yemisen M. et al. The role of invasive and non-invasive procedures in diagnosing fever of unknown origin // Int. J. Med. Sci. 2012. Vol. 9, № 8. P. 682–689.
26. Moawad M.A., Bassil H., Elsherif M. et al. Fever of unknown origin: 98 cases from Saudi Arabia // Ann. Saudi Med. 2010. Vol. 30, № 4. P. 289–294.
27. Moltke O. Still's disease in adults. A contribution to the symptomatology of subchronic polyarthritis // Acta. Medica. Scandinavia. 1933. Vol. 80. P. 427–445.
28. Petersdorf R., Beeson P. Fever of unknown origin // Medicine (Baltimore) 1961. Vol. 40. P. 1–30.
29. Rosário C., Zandman-Goddard G., Meyron-Holtz E.G. et al. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome // BMC Med. 2013. Vol. 22, № 11. P. 185.
30. Sampalis J.S., Esdaile J.M., Medsger T.A. Jr. et al. A controlled study of the long-term prognosis of adult Still's disease // Am. J. Med. 1995. Vol. 98, № 4. P. 384–388.
31. Still G. On a form of chronic joint disease in children // Medico-Chirurgical Transactions. London. 1897. Vol. 80. P. 47–59.
32. Tzimas T., Pappas G., Akritidis N. A series of 22 patients with adult-onset Still's disease presenting with fever of unknown origin. A difficult diagnosis? // Clinical Rheumatology. 2012. Vol. 31, № 1. P. 49–53.
33. Vanderschueren S., Knockaert D., Adriaessens T. et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues // Arch. Intern. Med. 2003. Vol. 163. P. 1033–1041.
34. Yamaguchi M., Ohta A., Tsunomatsu T. et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease // J. of Rheumatology. 1992. Vol. 19, № 3. P. 424–430.
35. Zhu G., Liu G., Liu Y., Xie Q., Shi G. Liver abnormalities in adult onset Still's disease: a retrospective study of 77 Chinese patients // J. Clin. Rheumatol. 2009. Vol. 15, № 6. P. 284–288.

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

В.Г. Желобов*, А.В. Туев, Л.А. Некрутенко

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера»,
кафедра госпитальной терапии, г. Пермь

НЕКОТОРЫЕ ПАРАМЕТРЫ АТЕРОГЕНЕЗА У БОЛЬНЫХ АНЕМИЯМИ

Резюме

Изучено влияние гемической гипоксии на параметры метаболического модуля (липидный спектр, липидная пероксидация, антиоксидантная активность крови) и вазодилатирующую функцию эндотелия при различных патогенетических вариантах анемии. Развитие анемии, независимо от ведущего механизма патогенеза и этиологии, сопровождается антиатерогенными изменениями липидного спектра, формированием прооксидантного стресса и дисфункции эндотелия. Показано, что метаболическая дезорганизация в условиях снижения ЭЗВД может сопровождаться появлением клинических признаков прогрессирования ИБС.

Ключевые слова: анемия, ишемическая болезнь сердца, метаболическая дезорганизация, эндотелиальная дисфункция.

Abstract

Influence hypoxia on parameters of the metabolic module (lipide a spectrum, lipide peroxidase, antioxidizing activity of blood) and vasodilatation function endothelium is investigated at various pathogenetic variants of an anemia. Development of an anemia, irrespective of conducting mechanism pathogeny and etiology, is accompanied by antiatherogenous changes lipide a spectrum, formation prooxidation stress and dysfunction endothelium. Crucial importance in it plays a degree of weight of an anemia, so expressiveness hypoxia. It is shown, that metabolic to disorganization in conditions of decrease vasodilatation function endothelium, it may be accompanied by occurrence of clinical attributes development ischemic illness of heart.

Key words: anemia, ischemic illness of heart, metabolic disorganization, endothelium dysfunction.

АА — апластическая анемия, АОА — антиоксидантная активность, V_{12} -ДА — анемия, связанная с дефицитом витамина B_{12} , ЖДА — железодефицитная анемия, ИА — индекс атерогенности, ИБС — ишемическая болезнь сердца, МДА — малоновый диальдегид, ПОЛ — перекисное окисление липидов, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ЭД — эндотелиальная дисфункция, ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация.

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной инвалидизации и смертности работоспособного населения в большинстве стран Европы и Северной Америки. Основой этих заболеваний, в первую очередь, необходимо рассматривать атеросклероз. Клиническому развитию атеросклероза предшествует целый ряд причин, представляющих факторы риска. К наиболее актуальным факторам риска относятся семейный анамнез, мужской пол, возраст, наличие атерогенной дислипидемии [16], сахарного диабета, артериальной гипертензии, курения, ожирения центрального типа, гиподинамии [9], ЭД [5].

В настоящее время доказана роль липидной пероксидации в развитии основных проявлений атеросклероза [2, 4]. Активно обсуждается значение форменных элементов крови — эритроцитов [11], гранулоцитов [10, 13], макрофагов [13] в формировании атерогенных дислипидемий и атеросклероза в целом.

Одновременно с этим следует отметить актуальность проблемы анемических состояний, т.к. гипоксия любого происхождения, в том числе гемическая, сопровождается снижением синтеза эндотелийрелаксирующего фактора, что рассматривается как

один из важнейших механизмов развития атеросклеротического поражения сосудов [5].

Цель работы: обозначить атерогенные триггеры, обусловленные анемическими состояниями.

Материалы и методы

Обследовано 75 больных анемиями в возрасте от 40 до 60 лет. В 35 случаях диагностирована ЖДА. У 22 больных верифицирована мегалобластная V_{12} -ДА, у 18 пациентов диагностирована АА.

Основными критериями ЖДА служили её гипохромный характер, снижение концентрации железа сыворотки крови и увеличение общей железосвязывающей способности сыворотки. Кроме лабораторных признаков заболевания существенное значение имели клинические проявления в виде циркуляторно-гипоксического синдрома. При постановке диагноза V_{12} -ДА учитывали её гиперхромный характер, наличие трёхростковой цитопении, морфологические особенности форменных элементов крови (гиперсегментация нейтрофилов, тельца Жолли, кольца Кебота), а также мегалобластический тип кроветворения.

* Контакты. E-mail: zhelobov.vg@psma.ru. Телефон: (342) 217-10-31

Диагноз АА основывался на показателях периферической крови (трёхростковья цитопения), обнаружении жировой трансформации костного мозга, а также клинической картине патологического процесса.

Группу сравнения составили 25 практически здоровых добровольцев. Исследуемые контингенты сопоставимы по полу и возрасту.

Оценивались следующие параметры метаболического модуля: концентрация ТГ, ХС и его фракций, ИА, показатели свободно-радикального окисления липидов. Концентрацию общего ХС (ммоль/л) определяли методом Илька. Содержание α -ХС (ммоль/л) оценивали по методике, основанной на способности β -ХС (ммоль/л) и пре- β -ХС (ммоль/л) осаждаться гепарином в присутствии ионов марганца, оставляя в надосадочной жидкости α -ХС. Уровень ТГ (ммоль/л) исследовали с помощью стандартного набора реактивов фирмы Lachema (Чехия). Концентрацию β -ХС, пре- β -ХС, а также ИА рассчитывали по формулам. Активность свободно-радикального окисления липидов оценивали по концентрации МДА в плазме крови и эритроцитарной массе, антиокислительный потенциал плазмы и эритроцитов (АОА) по торможению ПОЛ в модельной системе, в качестве которой использовали суспензию липопротеидов желтка куриных яиц.

Нарушение сосудодвигательной функции эндотелия (ЭД) оценивали на ультразвуковом аппарате SONOS-4500 фирмы Hewlett Packard США) линейным датчиком 5,5–7,5 МГц по методике Celermajer и соавт.

Результаты и обсуждение

Концентрация ТГ в плазме крови больных ЖДА составила $1,06 \pm 0,16$ ммоль/л, что было достоверно ниже аналогичного показателя в группе сравнения. Подобные изменения имели место и со стороны других проатерогенных фракций липидов. Следует отметить, что концентрация α -ХС была выше ($p = 0,046$), чем у здоровых. По мере нарастания тяжести анемии содержание α -ХС существенно снижалось. Итогом имеющейся дислипидемии явилось уменьшение ИА, который составил $2,0 \pm 0,42$ усл. ед. и был достоверно ниже этого показателя в группе сравнения ($p = 0,006$).

Аналогичные по «знаку» изменения со стороны показателей липидного спектра крови имели место при V_{12} -ДА и АА. В группе больных с V_{12} -ДА зарегистрированы более низкие по сравнению с контролем показатели ТГ ($p = 0,0007$), общего ХС ($p = 0,0007$), пре- β -ХС ($p = 0,0006$) и β -ХС ($p = 0,0006$). Снижены концентрации проатерогенных фракций липидов при нормальном содержании антиатерогенного α -ХС, что определило величину результирующего показателя — ИА, который был достоверно ниже такового в группе сравнения ($p = 0,009$). Показатели липидного спектра у больных АА характеризовались достоверным по сравнению с контро-

лем снижением концентрации ХС и β -ХС при отсутствии существенных изменений в концентрации α -ХС.

Значимые изменения при анемиях наблюдаются в состоянии системы ПОЛ–АОА. Достоверно ниже по сравнению с показателями здоровых в группе больных ЖДА была АОА плазмы и эритроцитов ($p = 0,0008$ и $p = 0,0005$ соответственно). У пациентов с мегалобластной анемией зафиксировано достоверное увеличение содержания МДА в плазме по сравнению с группой здоровых ($p = 0,0041$). Одновременно с этим выявлено значительное снижение АОА как плазмы ($p = 0,0004$), так и эритроцитов ($p = 0,0006$). Концентрация МДА плазмы и эритроцитов в условиях дизэритропоэза, характерного для АА, зафиксирована на цифрах, достоверно превышающих контрольные ($p = 0,0035$ и $p = 0,008$ соответственно). Одновременно с активацией липидной перекисидации достоверно ниже, по сравнению с контролем, был антиокислительный потенциал как плазмы, так и эритроцитов. Подобные изменения параметров ПОЛ–АОА можно рассматривать как развитие прооксидантного стресса, что вместе с гиподипидемией является маркером тяжёлых метаболических расстройств [4, 6].

Одним из наиболее важных факторов, оказывающих влияние на показатели метаболического модуля, является степень тяжести анемии. Методом корреляционного анализа выявлена положительная связь количества эритроцитов и ХС ($r = 0,54$, $p = 0,0035$), β -ХС ($r = 0,65$, $p = 0,0007$) и ИА ($r = 0,62$, $p = 0,0057$) при ЖДА. Позитивная корреляция также имеет место между количеством эритроцитов и концентрацией α -ХС ($r = 0,37$, $p = 0,046$). При V_{12} -ДА взаимоотношения параметров метаболического модуля представлены положительной связью между степенью тяжести анемии и ХС ($r = 0,56$, $p = 0,007$), β -ХС ($r = 0,35$, $p = 0,048$) и ИА ($r = 0,53$, $p = 0,023$). У больных АА достоверных связей между тяжестью анемии и актуальными параметрами не обнаружено.

Одновременно с исследованием показателей метаболического модуля при анемиях проводилось исследование вазодилатирующей функции эндотелия.

Прирост диаметра плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемия у больных железодефицитными анемиями составил $8,36 \pm 3,64\%$ ($p = 0,006$). Увеличение просвета плечевой артерии в условиях реактивной гиперемии у пациентов V_{12} -ДА составило $12,38 \pm 5,71\%$, что не отличалось от показателей группы сравнения. Однако следует отметить усугубление степени ЭД по мере нарастания тяжести анемии. Наиболее значимые нарушения ЭЗВД выявлены при тяжёлой степени V_{12} -ДА, что проявилось приростом диаметра плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемия всего на $7,06 \pm 3,11\%$ ($p = 0,008$ по сравнению с аналогичным показателем в группе здоровых). При анемии, обусловленной костномозговой недостаточностью, увеличение диаметра плечевой артерии в ответ на ре-

активную гиперемии составил $8,35 \pm 2,69\%$, что было достоверно ниже, чем в группе сравнения ($p = 0,006$).

Математический анализ выявил позитивную связь между выраженностью ЭД и степенью тяжести анемии ($r = 0,84$, $p = 0,003$), а также между ЭД и концентрацией в крови ХС и β -ХС ($r = 0,63$, $p = 0,005$ и $r = 0,79$, $p = 0,004$ соответственно) при ЖДА. Влияние параметров липидной перекисидации на функцию эндотелия при ЖДА маркируется отрицательной связью между ЭЗВД и концентрацией МДА плазмы и эритроцитов ($r = -0,68$, $p = 0,005$ и $r = -0,76$, $p = 0,004$), а также положительной корреляцией эндотелийрелаксирующей функции и АОА плазмы ($r = 0,81$, $p = 0,003$).

Обработка полученной информации позволяет констатировать наличие положительной достоверной связи ЭД с концентрацией гемоглобина ($r = 0,84$, $p = 0,003$), ХС ($r = 0,63$, $p = 0,001$) и β -ХС ($r = 0,79$, $p = 0,004$) при V_{12} -ДА.

Влияние свободно-радикального окисления липидов на функцию эндотелия у больных мегалобластными анемиями подтверждается также выявлением негативных взаимоотношений между ЭЗВД и концентрацией МДА плазмы и эритроцитов ($r = -0,68$, $p = 0,006$ и $r = -0,76$, $p = 0,005$) и позитивной связью степени ЭД и антиокислительным потенциалом плазмы крови ($r = 0,81$, $p = 0,002$).

Выраженность ЭД при АА имеет положительную достоверную связь с уровнем гемоглобина ($r = 0,81$, $p = 0,004$), концентрацией ХС ($r = 0,67$, $p = 0,007$) и β -ХС ($r = 0,75$, $p = 0,005$). Влияние дисбаланса системы ПОЛ-АОА на функцию эндотелия у пациентов с АА подтверждается обнаружением отрицательных взаимоотношений между ЭЗВД и концентрацией МДА плазмы и эритроцитов ($r = -0,55$, $p = 0,009$ и $r = -0,66$, $p = 0,007$) и положительной связью ЭД и антиокислительным потенциалом плазмы эритроцитов ($r = 0,83$, $p = 0,004$).

Таким образом, формирование атеросклероза обусловлено нарушениями со стороны нескольких механизмов, в том числе метаболического модуля и ЭД. Метаболический модуль включает в себя три компартамента: липидный спектр крови, свободно-радикальное окисление липидов и антиокислительный потенциал плазмы и эритроцитов. Основной составляющей ЭД является вазодилатирующая активность эндотелия.

Согласно данным отечественной и зарубежной литературы изменения липидного обмена присутствуют при всех патогенетических вариантах анемий. Они представлены на уровне костного мозга, сыворотки крови, эритроцитарной популяции и других форменных элементов крови, а также на уровне субклеточных структур [3].

Существует несколько причин, приводящих к нарушению в липидном спектре крови при анемиях.

Одна из точек зрения на этот феномен сформулирована В.И. Феденковым в 1974 году [11]. Автор предположил наличие у эритроцитов так называемого «холестеринпонижающего эффекта», связанного с действием ферментативных систем стромы эритроцитов. Считается, что при атеросклерозе образуются эритроциты с более активными ферментами, обеспечивающими «холестеринпонижающий феномен».

Сопоставление степени снижения ХС при постгеморрагической анемии и у доноров позволило предположить, что основным стимулом, ведущим к снижению концентрации ХС, является не столько кровопотеря *per se*, сколько развивающаяся вслед за ней анемизация и гипоксия [4].

Результаты проведенного исследования указывают на имеющиеся нарушения липидного гомеостаза крови при анемических состояниях. Независимо от патогенетического варианта заболевания, имеют место антиатерогенные изменения, проявляющиеся снижением концентрации основных проатерогенных фракций. Выявленные изменения зависят от степени тяжести анемии. Так, при ЖДА лёгкой и средней степени тяжести имеет место снижение концентрации в крови основных проатерогенных фракций липидов. При тяжёлой ЖДА нарушения липидного спектра ещё более значимы и проявляются уменьшением концентрации в крови как проатерогенных, так и антиатерогенных составляющих.

Особенностью липидного спектра при V_{12} -ДА и АА, в отличие от ЖДА [8], следует считать отсутствие достоверного снижения концентрации антиатерогенной α -фракции ХС по мере нарастания анемии.

Однако не следует забывать о том, что гипоксия лежит в основе активации липидной перекисидации [7]. Логические построения событий в данном случае выглядят следующим образом: гипоксия – лактацидемия – повышенный распад адениловых мононуклеотидов – увеличение гипоксантина – увеличение продукции перекиси водорода и супероксидных радикалов. Кроме этого, не исключается непосредственное влияние гемической гипоксии на АОА крови [3].

Изменения со стороны параметров свободно-радикального окисления липидов и антиокислительного потенциала крови в той или иной мере наблюдаются при всех патогенетических вариантах анемий, причём независимо от причины и ведущего механизма патогенеза эти сдвиги однонаправлены и заключаются в выраженном снижении АОА как плазмы, так и эритроцитов, что в конечном итоге можно расценивать как одно из проявлений прооксидантного стресса [4, 14, 15].

Прооксидантный стресс, в свою очередь, сопровождается увеличением продукции оксида азота эндо-

телиальным монослоем, диффундирующим из кислород-чувствительной в эритропоэтин-продуцирующую клетку почки с активацией процессов, приводящих к экспрессии эритропоэтиновой мРНК [12]. Одновременно с этим наблюдается снижение синтеза эндотелий-релаксирующего фактора или потеря его эффектов вследствие дисфункции эндотелия, что рассматривается как один из важнейших этапов развития атеросклеротического поражения сосудов [5]

При ЖДА лёгкой и средней степени тяжести антиатерогенные изменения компартаментов метаболического модуля в некоторой степени уравновешивают негативное влияние ЭД на процессы атерогенеза. При нарастании тяжести анемии равновесие нарушается за счёт прогрессирования ЭД, а также за счёт углубления метаболической дезорганизации. Клинически это проявляется возникновением или прогрессированием ИБС, что, по нашим данным, и отмечалось у 74,4% больных тяжёлой ЖДА.

При мегалобластных анемиях имеющиеся антиатерогенные изменения липидного спектра в значительной степени уравновешивают отрицательное воздействие ЭД на процессы атерогенеза. Клинически это проявляется отсутствием чёткой связи между прогрессированием ИБС и степенью тяжести анемического процесса. Можно предполагать, что в данной ситуации решающее значение имеют дополнительные факторы риска у больных анемиями.

При АА антиатерогенные изменения липидного спектра крови, обусловленные гемической гипоксией и уменьшением количества липидсинтезирующих нейтрофилов [10], в некоторой степени уравновешивают отрицательное влияние дисбаланса в системе ПОЛ–АОА на процессы атерогенеза. Однако при нарастании тяжести анемии равновесие нарушается за счёт прогрессирования ЭД, что в конечном итоге может сопровождаться появлением эпизодов стенокардии, что и имело место у 4 больных (22,2%).

Выводы

1. Формирование анемии, независимо от ведущего механизма патогенеза и причины, сопровождается развитием метаболической дезинтеграции, проявляющейся антиатерогенными изменениями липидного спектра крови и снижением антиокислительного потенциала, причём наибольший вклад в формирование процесса вносят степень тяжести анемии, а значит выраженность гемической гипоксии.

2. Гемическая гипоксия и метаболическая дезорганизация «включают» цепную реакцию, приводящую к системному поражению эндотелия с нарушением его вазодилатирующей функции, при этом степень ЭД зависит от тяжести анемии.

3. Нарастание степени тяжести анемии сопровождается углублением метаболической дезорганизации, снижением концентрации α -ХС, что в условиях существенного нарушения ЭЗВД может сопровождаться появлением клинических признаков ИБС или её прогрессированием при ЖДА и АА. У больных V_{12} -ДА решающее значение для прогрессирования ИБС имеют дополнительные факторы риска.

Ⓐ

Список литературы

1. *Бобылев Ю.М.* Состояние липидного спектра сыворотки крови и мембран эритроцитов у регулярных доноров и больных ишемической болезнью сердца. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Свердловск. 1989.
2. *Воскресенский О.Н.* Свободно-радикальное окисление, антиоксиданты и атеросклероз // Кардиология. 1981. № 6. С. 118–123.
3. *Головин А.А., Конвай В.Д.* Роль перекисного окисления липидов в патогенезе железодефицитных анемий // Терапевтический архив. 1991. № 2. С. 85–87.
4. *Ершов В.И.* Клиника железодефицитной анемии и ишемической болезни сердца и патогенетическое значение свободно-радикальных процессов при них. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1995.
5. *Иванова О.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А.* Эндотелиальная дисфункция — важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов // Терапевтический архив. 1997. № 6. С. 75–78.
6. *Коган А.Х., Ершов В.И., Алекперова Г.Р.* Состояние свободнорадикальных процессов при железодефицитных анемиях // Терапевтический архив. 1991. № 7. С. 85–87.
7. *Литвицкий П.Ф., Дворецкий А.И., Заспа Е.А., Болевич С.Б.* Свободно-радикальные процессы у больных железодефицитными анемиями // Клиническая патофизиология. 2006. № 1. С. 10–14.
8. *Молчанова Е.В.* Липидный спектр сыворотки крови и состояние липидной перекисидации, их роль в атерогенезе у больных анемиями. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Пермь. 1998.
9. *Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я.* Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине XX столетия: тенденции, возможные причины, перспективы // Кардиология. 1994. № 4. С. 80–83.
10. *Туев А.В., Мишланов В.Ю.* Экспериментальные предпосылки новой теории атерогенеза. Болезни сердечно-сосудистой системы: теория и практика: Материалы I съезда кардиологов Приволжского и Уральского Федеральных округов Российской Федерации. Пермь, 2003. С. 258–265.
11. *Феденков В.И.* Состояние холестерина обмена эритроцитов в норме и при атеросклерозе. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. Новосибирск, 1974.
12. *Фишер Дж.* Эритропоэтин: механизмы гипоксической регуляции // Гематология и трансфузиология. 1997. № 1. С. 19–22.
13. *Dabbagh A.J., Mannio T., Lynch S.M., Frei B.* The effect of iron overload on rat plasma and liver oxidant status in vitro // Biochem. J. 1994. Vol. 300. P. 799–803.
14. *Crawford D.W., Morel D., Chisolm G.M.* Monocytes and neutrophils oxidize low density lipoprotein making it cytotoxic // J. Leuk. Biol. 1985. Vol. 38. P. 341–348.
15. *Kanzhi L., Edwar C.T., Grant P.N.* Oxidative status of lipoproteins in coronary disease patients // Amer. Heart J. 1992. Vol. 123, № 2. P. 285–290.

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

КОНТРОЛЬНАЯ РАБОТА ПО ТЕРАПИИ

Начиная с середины 2013 года в каждом номере журнала «Архивъ внутренней медицины» мы публиковали ситуационные задачи в области терапии и смежных дисциплин. Благодарим всех, кто принял участие, пусть и виртуальное, в этих клинических разборах, и особенно тех, кто присылал ответы на них в адрес редакции. В ближайших номерах журнала мы будем размещать развёрнутые ответы на ранее опубликованные задачи, и у вас есть прекрасная возможность проверить свои знания.

Задача 1

Пациентка 68 лет госпитализирована в стационар с жалобами на выраженную одышку, общую слабость.

Из анамнеза: считает себя больной в течение 2 недель, когда появилась и постепенно выросла одышка, пациентка отметила появление сухого кашля, потливости, при измерении температура тела 37,5–37,8°C. В течение 20 лет пациентка предъявляет жалобы на боли в суставах, наблюдается у ревматолога, регулярно получает терапию (уточнить препараты не может).

Объективно: состояние тяжёлое. Пациентка астенического телосложения. Кожные покровы: диффузный цианоз, отёков нет. Обращает на себя внимание выраженная деформация кистей. При перкуссии над лёгкими определяется участок притупления в нижних отделах слева, там же при аускультации выслушивается бронхиальное дыхание. Справа в области верхушки тимпанит, дыхание в этой области не выслушивается. ЧДД 26 в минуту. Границы сердца: левая граница на 2 см левее левой среднеключичной линии, АД 110/70 мм рт. ст., ЧСС 110 в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Размеры печени, селезёнки в пределах нормы. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Физиологические отправления (со слов пациентки) в норме.

Общий анализ крови: эритроциты $3,0 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 100 г/л, лейкоциты $2,5 \times 10^9/л$, тромбоциты $130 \times 10^9/л$.

Биохимический анализ крови: АСТ 34 ед/л, АСТ 23 ед/л, общий белок 72 г/г, общий билирубин 12 мкмоль/л, мочевины 10,3 ммоль/л, креатинин 365 мкмоль/л.

Пациентке были проведено рентгеноскопическое исследование органов грудной клетки (рис. 1) и кистей (рис. 2). Учитывая выраженную одышку, температуру, отсутствие мокроты, пациентке также проведена санационная бронхоскопия, получена вязкая мокрота. При исследовании мокроты выявлено (рис. 3).

Вопросы:

1. Сформулируйте предварительный диагноз.
2. Предположите, какое осложнение развилось у пациентки.
3. Опишите изменения, выявленные на рентгенограммах и при исследовании мазка мокроты.
4. Предложите план дополнительного обследования пациентки.
5. Предложите план лечения пациентки. Рассчитайте и обоснуйте дозы препаратов.

Ответы:

1. *Сформулируйте предварительный диагноз.*
Пневмоторакс справа. Пневноцистная пневмония с локализацией в нижней доле слева. Ревматоидный артрит.

2. *Предположите, какое осложнение развилось у пациентки.*
Пневмоторакс справа.



Рисунок 1. Рентгенограмма органов грудной клетки



Рисунок 2. Рентгенограмма кистей

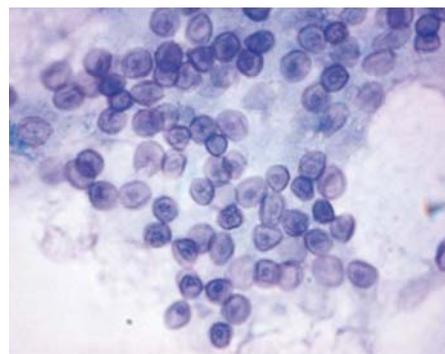


Рисунок 3. Микроскопия мокроты (окраска по Романовскому-Гимзе)

3. Опишите изменения, выявленные на рентгенограммах и при исследовании мазка мокроты.

Рентгенограмма лёгких — пневмоторакс слева. Рентгенограмма кистей — ревматоидный артрит. Мазок мокроты — *Pneumocystis carinii*.

4. Предложите план дополнительного обследования пациентки.

Анализ крови на ВИЧ-инфекцию, посев крови на стерильность, прокальцитонинный тест.

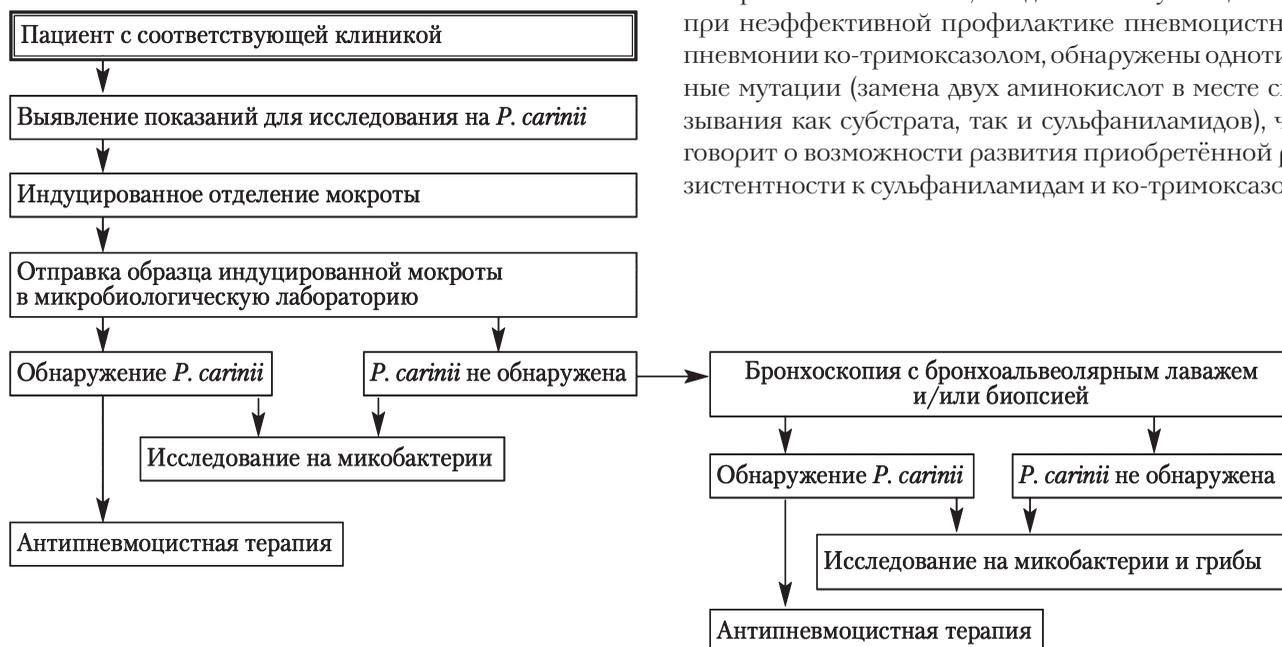
5. Предложите план лечения пациентки. Рассчитайте и обоснуйте дозы препаратов.

Ко-тримоксазол — обязательный пересчёт дозы в соответствии со скоростью клубочковой фильтрации!

Клинические состояния, ассоциированные с пневмоцистной пневмонией

Типичные	ВИЧ-инфекция. Иммуносупрессивная терапия по поводу: • лейкозов; • солидных злокачественных новообразований; • пересадки костного мозга; • пересадки солидных органов; • системных заболеваний соединительной ткани.
Нетипичные	Идиопатическая CD4 ⁺ -лимфопения. Ослабленные, истощённые новорождённые. Недоношенные. Болезнь Иценко-Кушинга. Старческий возраст.
Крайне нетипичные	Практически здоровые.

Алгоритм обследования больных с подозрением на пневмоцистную пневмонию



Существует 4 основных препарата, рекомендуемых большинством руководств по терапии инфекционных болезней: ко-тримоксазол, пентамидин, триметрексат и атоваквон.

Пентамидин (пентамидина изотионат) был первым препаратом для лечения пневмоцистной пневмонии. С 1958 по 1962 г., благодаря использованию в европейских странах пентамидина в виде монотерапии, летальность от пневмоцистной пневмонии снизилась с 50 до 3,5%. До 1982 г. препарат вводился исключительно внутримышечно. С началом эпидемии СПИДа его начали вводить внутривенно, что позволило несколько снизить частоту локальных реакций. Системное применение пентамидина связано с множеством нежелательных реакций, которые отмечаются примерно у 50% пациентов и включают гемотоксичность, нарушения углеводного обмена, гипотензию и развитие стерильных абсцессов. В настоящее время разработана форма пентамидина для ингаляционного применения. Однако этот путь введения препарата не является предпочтительным и используется только с профилактической целью.

Триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол). Назначается в высоких дозах: внутрь – 20 мг/(кг*сут) триметоприма и 100 мг/(кг*сут) сульфаметоксазола в 4 приёма; внутривенно – 15 мг/(кг*сут) триметоприма и 75 мг/(кг*сут) сульфаметоксазола (4 введения). С 1975 г. является препаратом выбора для лечения и особенно для профилактики пневмоцистной пневмонии. Однако в таких дозах этот препарат также вызывает множество нежелательных реакций. Данные исследований свидетельствуют о сравнимой клинической эффективности ко-тримоксазола и пентамидина. Механизм действия ко-тримоксазола связан с ингибированием продукции фолиевой кислоты, необходимой для синтеза ДНК. При секвенировании штаммов, выделенных у пациентов при неэффективной профилактике пневмоцистной пневмонии ко-тримоксазолом, обнаружены однотипные мутации (замена двух аминокислот в месте связывания как субстрата, так и сульфаниламидов), что говорит о возможности развития приобретённой резистентности к сульфаниламидам и ко-тримоксазолу.

Атоваквон (лекарственная форма только для приёма внутрь) менее токсичен, но и менее эффективен, чем ко-тримоксазол. Механизм действия атоваквона связан с его структурным сходством с убихиноном, являющимся важным компонентом дыхательной цепи. Предназначен для лечения пневмоцистной инфекции лёгкой и средней степени тяжести у пациентов с непереносимостью ко-тримоксазола.

Триметрексат (лекарственная форма только для внутривенного применения) является аналогом метотрексата. Механизм действия триметрексата основан на нарушении синтеза фолиевой кислоты за счёт ингибирования дигидрофолатредуктазы. *Триметрексат должен применяться только вместе с препаратами фолиевой кислоты, обычно с лейковорином.* Его нельзя принимать при беременности и кормлении грудью. В связи с высокой тератогенностью препарата пациент должен избегать половых контактов по крайней мере в течение 6 мес после окончания лечения. По клинической эффективности триметрексат несколько уступает ко-тримоксазолу и предназначен для лечения от лёгкой до тяжёлой пневмоцистной инфекции при непереносимости или неэффективности другой терапии. Триметрексат является высоколипофильным веществом, хорошо проникающим в клетки как пневмоцист, так и макроорганизма. Как и ко-тримоксазол, триметрексат нарушает синтез фолиевой кислоты за счёт ингибирования дигидрофолатредуктазы. Однако в отличие от клеток человека *P. carinii* неспособна утилизировать экзогенные фолаты. Клетки же макроорганизма, напротив, могут быть защищены путём введения экзогенных фолатов.

Кортикостероиды могут улучшить состояние пациента и снизить степень дыхательной недостаточности в первые несколько дней применения, вероятно, за счёт снижения активации нейтрофилов, особенно во время начала терапии пневмонии с тяжёлым клиническим течением противопневмоцистными препаратами. Однако следует заметить, что более продолжительное применение глюкокортикоидов (свыше 3–5 дней) ухудшает прогноз.

Предложено множество других схем лечения: дапсон, клиндамицин + примахин, дапсон + триметоприм, дапсон + приметамин, эритромицин + сульфоксазол, тербинафин, эфлорнитин и др.

В настоящее время разрабатываются новые классы противогрибковых антибиотиков, активных в отношении *P. carinii*, — пневмокандины и бенаномидины. Ведётся поиск и разработка новых препаратов, активно действующих на *P. carinii*, из уже известных групп, в частности, WR6026 — представитель 8-аминохинолинов, а также новые (неклассические антифолаты) селективные ингибиторы дигидрофолатредуктазы.

Ещё одним (пока экспериментальным) направлением в терапии пневмоцистной пневмонии является применение синтетического сурфактанта в сочетании со стандартной терапией.

Список литературы

1. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. Российское респираторное общество. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). 2010.
2. *Каражас Н.В., Дехнич А.В.* Пневмоцистная пневмония: клинические и микробиологические аспекты // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 1999. №1, т. 1. С. 12–22.

Задача 2

Пациент 32 лет был госпитализирован в стационар с диагнозом бронхит и аллергическая реакция по типу крапивницы на цитрусовые.

Из анамнеза: заболел остро около недели назад, когда на фоне полного здоровья почувствовал недомогание, появилась слабость, насморк, слезотечение, покраснение глаз, ознобы, повышение температуры тела до 39,0–39,7°C. Обратился в поликлинику, где был выставлен диагноз ОРВИ. Было рекомендовано обильное питьё, постельный режим. Пациент пил много чая с лимоном. Через 3 дня от начала заболевания отметил дискомфорт в области шеи, при пальпации выявил мягко-эластические округлые образования. Несмотря на проводимое лечение самочувствие ухудшалось, через неделю от начала заболевания насморк, слезотечение усилились, пациент отметил появление сыпи на лице и волосистой части головы. Обратился к врачу, была заподозрена крапивница, назначены антигистаминные препараты, однако в течение суток сыпь распространилась на туловище и конечности. Была вызвана бригада СМП, и пациент был госпитализирован.

Аллергологический анамнез: со слов пациента ранее никогда аллергическими реакциями не страдал.

Объективно: состояние тяжёлое, температура тела 40,0°C. При осмотре кожных покровов выявляется сыпь (*рис. 1*). При аускультации в лёгких жёсткое дыхание, сухие рассеянные хрипы, в средних отделах справа выявляется участок крепитации, ЧДД 22 в минуту. Границы сердца в пределах нормы. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 110 в минуту = пульс, АД 110/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий безболезненный. Размеры печени, селезёнки в пределах нормы. Физиологические отправления (со слов пациента): мочеиспускание свободное, безболезненное, стул 1 раз в день, примесей крови, слизи нет.



Рисунок 1. Кожные покровы пациента

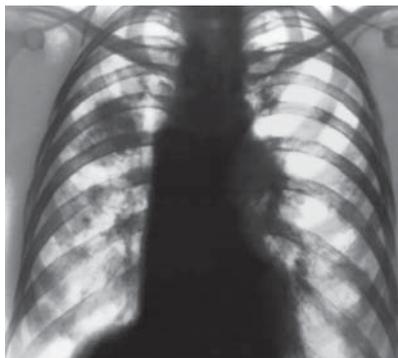


Рисунок 2. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки

Пациенту была выполнена обзорная рентгенограмма органов грудной клетки (рис. 2). В общем анализе крови лейкоцитоз до $14 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные 12%, сегментоядерные 48%, СОЭ 25 мм/ч.

Вопросы:

1. Опишите изменения, выявленные на рентгенограмме.
2. Предложите план дообследования, опишите изменения, которые Вы планируете выявить в результате предложенных инструментальных и лабораторных методов обследования.
3. Предложите дифференциально-диагностический ряд.
4. Сформулируйте предварительный диагноз.
5. Предложите план лечения.

Ответы:

1. Опишите изменения, выявленные на рентгенограмме. Рентгенологически определяются: усиление корневого рисунка, многоочаговая двусторонняя инфильтрация.

2. Предложите план дообследования, опишите изменения, которые Вы планируете выявить в результате предложенных инструментальных и лабораторных методов обследования.

А. ВОЗ рекомендует выявление IgM-антител в ИФА в качестве стандартного теста в рамках рутинного эпидемиологического надзора за корью. В ряде случаев тест на IgM-антитела может дать ложноположительный результат за счёт перекрёстно-реагирующих IgM к другим возбудителям (например, к вирусу Эпштейна–Барр (ВЭБ), парвовирусу человека В19), наличия ревматоидного фактора или других аутоантител, а также при поликлональной стимуляции продукции IgM-антител, вызванной ВЭБ.

Б. Четырёхкратное нарастание титров, IgG-антител.

В. Выявление антигена методом иммунофлуоресценции.

Г. Определение РНК вируса кори методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР).

Д. Выделение вируса кори.

3. Предложите дифференциально-диагностический ряд.

- Корь.
- Краснуха.
- Аллергическая реакция.
- Кишечный иерсиниоз.
- Инфекционный мононуклеоз.
- Лептоспироз.
- Энтеровирусная экзантема.
- Грипп.
- Аденовирусная инфекция.
- Скарлатина.

4. Сформулируйте предварительный диагноз. Корь. Коревая пневмония.

Клиническими критериями для диагностики кори являются:

- лихорадка и
- макулопапулёзная сыпь (т.е. не везикулярная) и
- кашель или острый ринит (ринорея) или конъюнктивит (покраснение глаз).

Критериями лабораторного подтверждения случая кори для целей эпиднадзора являются:

- обнаружение специфических для кори IgM-антител или
- выделение вируса кори или
- обнаружение РНК вируса кори методом ОТ-ПЦР или
- значительное нарастание титра специфических IgG при исследовании парных сывороток.

5. Предложите план лечения.

Какого-либо специального лечения, направленного против вируса кори, не существует. Больному необходимо обеспечить покой, приглушённое освещение (при конъюнктивите яркий свет вызывает сильную боль). Рекомендуется обильное питьё, антигистаминные препараты, полоскание рта. Для профилактики осложнений в глаза закапывают противовоспалительные капли. С жаропонижающим эффектом рекомендованы парацетамол или ибупрофен.

В случае развития вирусной пневмонии рекомендована оксигенотерапия, при необходимости — перевод на ИВЛ. При подозрении на присоединение вторичной бактериальной инфекции показано назначение антибактериальных препаратов.

Список литературы

3. Всемирная организация здравоохранения: Корь. Информационный бюллетень № 286, февраль 2013 г.
4. Руководство по эпидемиологическому надзору за корью, краснухой и синдромом врождённой краснухи в Европейском регионе ВОЗ. Обновлённое издание, декабрь 2012 г.

Н.Н. Боровков, Н.Ю. Боровкова *

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», кафедра госпитальной терапии,
г. Нижний Новгород

ПОСЛЕДНЯЯ БОЛЕЗНЬ ЛЮДОВИКА XIV**Резюме**

На основании исторических документов, воспоминаний современников авторы анализируют клинику и течение развившегося у известной исторической личности — короля Франции Людовика XIV атеротромбоза левой бедренной артерии, осложнившегося гангреной конечности. Уточняются факторы, способствующие возникновению болезни, объём оказанной помощи с позиций возможностей медицины тех лет.

Ключевые слова: атеросклероз, атеротромбоз, подагра, гангрена конечности.

Abstract

On the basis of historical documents, memoirs of contemporaries, the authors analyze the clinic and development of atherothrombosis the left femoral artery complicated by gangrene of the limb from which suffered the well-known historical figures — the king of France Louis XIV. The authors clarify the factors contributing to the emergence of disease, amount of help from the standpoint of the medical ability of those years.

Key words: atherosclerosis, atherothrombosis, gout, gangrene of the extremities.

Болезни известных личностей, оставивших свой след в истории, их течение, лечение, исход всегда представляли не только профессиональный, но и общечеловеческий интерес. Кроме того, они позволяют достаточно объективно судить об уровне и возможностях медицины того времени.



Рисунок 1. Король Франции и Наварры Людовик XIV

Людовик XIV (1643–1715), король Франции и Наварры, царствовал 72 года — дольше, чем любой другой король в истории Европы (рис. 1). Царствование Лю-

довика — время значительной консолидации Франции, её военной мощи, политического веса и интеллектуального престижа, расцвета культуры. Вольтер писал о Людовике XIV: «Время, придающее зрелость мнениям людей, наложило печать на его репутацию. Вопреки всему тому, что писали против него, его имя не произносят без уважения и вне связи с вечно памятным веком». Ему вторит и Наполеон Бонапарт: «Людовик XIV был великим королём: это он возвёл Францию в ранг первых наций Европы» [2]. Вместе с тем многолетние войны Франции в период правления этого короля, а также огромные расходы на строительство Версаля, содержание двора неоднократно приводили к повышению налогов и, как следствие, к народным восстаниям. Однако Король-Солнце неизменно оставался сторонником принципа абсолютной монархии и божественного права королей (ему приписывают выражение «Государство — это я!»). Всё, что было связано с его жизнью, должно было служить одной цели: утверждению величия и исключительности монарха [6, 10]. Это касалось также заботы о состоянии его здоровья [12].

В XVII в. населению Европы нечасто удавалось дожить до 60 лет; тогда люди этого возраста считались глубокими стариками [11]. У Людовика XIV было относительно крепкое здоровье [14], и в 60 лет он спал при открытых окнах, пользовался услугами фавориток, продолжал ездить верхом, мог управлять каретой с четырьмя лошадьми, часто выезжал на охоту (кстати, последний выезд на охоту состоялся 8 августа 1715 г. в коляске, которой правил сам король, за 23 дня до смерти). Последняя любовница короля мадам де Ментенон (рис. 2), которая с 1683 г. была егоmorganaticкой женой, в возрасте 70 лет жалова-

* Контакты. E-mail: borovkov-nn@mail.ru. Телефон: (831) 438-93-27



Рисунок 2. Франсуаза д'Обинье, маркиза Ментенон (1635–1719), фаворитка и морганатическая жена Людовика XIV

лась своему духовнику, что король, бывший её на 4 года моложе, по меньшей мере раз в день требовал от неё исполнения супружеских обязанностей [15]. Придворный врач Валло справедливо писал о «героическом здоровье» короля. Но в последнее лето своей жизни Людовик стал стремительно слабеть, быстро уставал, его мучили боли в суставах. Мадам де Ментенон сетовала в

письмах: «Приходится терпеть его мрачное настроение и уныние, его недомогания; иногда у него из глаз ни с того ни с сего льются слёзы, и он не может сдержать их, или ему внезапно делается дурно». Врач Данжо, увидев однажды короля, отходящего ко сну, вспоминал: «Никогда ещё человек не превращался за такой короткий промежуток времени в ходячий скелет, казалось, плоть его быстро таяла» [4].

Среди всех служб короля, входивших в свиту Людовика XIV, важнейшее место занимали врачи. С начала XVII в. количество врачей, заботившихся о королевской особе, неуклонно росло, достигнув максимума к апогею царствования. Так, «главному врачу двора» помогали «первый врач», «второй врач», восемь врачей, сменявшихся при дворе на ежеквартальной основе (по двое каждые три месяца), особняком стоял «девятый врач», за которым «не был закреплён определённый квартал». Кроме того, короля наблюдали и лечили ещё хирурги, дантисты, четыре аптекаря. Это дало основание историку медицины в последующем с юмором утверждать, что здоровье у монарха действительно было, ибо ему удавалось выдержать «заботу» такого количества медиков. При этом нельзя искренне не посочувствовать бедной особе короля, на мучения которого расходовались поистине королевские денежные суммы [14].

Записи о болезнях короля тщательно вели в течение более чем 64 лет (с 1647 по 1711 г.) трое выдающихся врачей: Антуан Валло, Антуан д'Акен, Ги-Крессан Фагон (рис. 3). Эти исключительно любопытные записи прежде всего демонстрируют уровень медицины того времени. Интересно, что лечение первого лица государства (как дача рвотных средств, слабительных, выполнение клистиров и кровопусканий) не возводилось в этот период в степень государствен-

ной тайны. Врачи короля ни от кого не скрывали, что каждый месяц, а затем уже каждые три недели Людовику XIV назначали слабительные и клизмы. Главный лейб-медик (с 1693 по 1715 г.) и друг короля Людовика XIV Ги-Крессан Фагон твёрдо придерживался указанных принципов [1]. Принцесса Елизавета-Шарлотта Баварская полагала, что король прожил бы ещё несколько лишних лет, если бы Фагон «не делал ему столько промываний... часто доводя короля до кровавого поноса» [7]. Хроникёр королевского двора Сен-Симон уверяет, что Фагон был, возможно, «одним из самых блестящих умов Европы, живо интересовавшийся всем, что имело отношение к его профессии; он был великим ботаником, хорошим химиком, даже математиком», но умалчивает о врачебных достоинствах Фагона [12].

Кровопускание с целью «лечения» короля нередко было обильным, вскрывались даже вены на лбу. Кроме того, как универсальное средство от всех болезней (подагры, головных болей, бессонницы, расстройства желудка и даже насморка) королю обычно прописывали слабительное. При необходимости также назначались лекарства с самыми невероятными ингредиентами — от растёртой в порошок гадюки до конского навоза [14].

Профилактика заболеваний в период правления монарха практически отсутствовала. Это касалось и слабого соблюдения правил личной гигиены. Достаточно вспомнить изысканные причёски знатных дам, кишевшие вшами, непререкаемые утверждения о негативном влиянии регулярного мытья тела. Судя по дошедшим до нас сведениям, Людовик XIV мылся всего два раза в жизни — и то по совету врачей. Мытьё привело монарха в такой ужас, что он зарёкся когда-либо принимать водные процедуры. Русские послы при дворе Короля-Солнце писали, что их величество король Франции «смердит аки дикий зверь».

С 1681 г. Людовик XIV начал страдать самой аристократической болезнью — подагрой, способствовавшей в дальнейшем поражению сосудов нижних конечностей, определившему судьбу короля [3]. Клиника подагры в виде повторения типичного артрита первого плюснефалангового сочленения давно была знакома врачам. Однако



Рисунок 3. Ги-Крессан Фагон (1638–1718), член медицинского факультета Парижского университета, главный лейб-медик (с 1693 по 1715 г.) и друг Людовика XIV

больному во время приступов предлагали всё те же клизмы, кровопускания. Особенно ценным считался приём бургундского вина как «содержащего менее винного камня и более спирта», чем его любимое шампанское. Это предписание отозвалось производственной драмой для виноградарей Рейнской области и поводом для радости производителей вин в Бургундии [13].

Король во время приступов, по описаниям окружающих, сильно хромал. Будучи большим любителем верховой езды и пеших прогулок по Версалию, он вынужден был переседать на носилки или в коляску. Даже по территории версальского дворца приходилось передвигаться в специальном «домашнем» кресле на колёсиках. Таким же образом с помощью слуг он перемещался на встречу с дипломатами и послами [7].

9 августа 1715 г. на охоте Людовик XIV пожаловался на плохое самочувствие. На следующий день появились непродолжительные боли в левой ноге, и он вернулся из Марли в Версаль. Хотя в последующие дни монарх посещал часовню, продолжал заниматься государственными делами, окружающим было ясно, что здоровье его продолжает ухудшаться [5, 16].

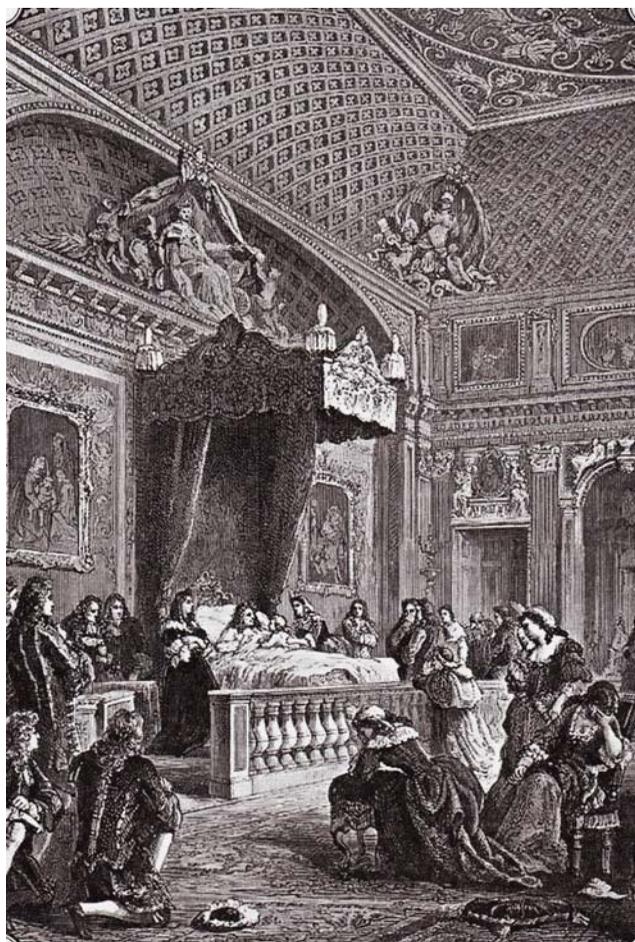


Рисунок 4. Умиравший Людовик XIV в окружении родных и придворных

12 августа король вновь пожаловался на теперь уже острую боль в левой голени и бедре. Возникло подозрение о возможном приступе подагры. Тем не менее вечером у мадам Ментенон происходило небольшое музыкальное собрание, и король, отправившись туда, последний раз в жизни передвигался самостоятельно [12]. Фагон, опасаясь обострения подагры, приказал пеленать пациента перинами, следствием чего явилась лишь сильная испарина. По мнению Сен-Симона, Фагон как «первый врач», «сильно состарившийся телом и духом», был единственным из приближённых, кто не замечал ухудшения здоровья государя. «Он не хотел слушать ни доводов, ни возражений и продолжал следить за здоровьем короля так же, как делал это прежде, пока король не достиг ещё преклонного возраста, — итак, он убил короля своим упрямством» [12].

14 августа монарх в последний раз приказал отнести себя к мессе. В последующие дни участвовал в заседании Государственного совета, Совета финансов, встречался с министрами. По воспоминаниям Сен-Симона, «с 20 августа король больше не выходил из своих апартаментов и уже не одевался». К вечеру этого дня Фагон предложил королю собрать на совещание придворных и парижских врачей. 21 августа состоялся консилиум с участием четырёх врачей медицинского факультета Парижского университета. Судя по мемуарам Сен-Симона [12], собравшиеся «остерегались высказать что-нибудь, кроме похвал Фагону». 22 августа «у короля было ещё четыре врача; они, как и четверо предыдущих, только восторгались глубокими познаниями и превосходным лечением Фагона, который прописал королю к вечеру хину, разведённую в воде, а на ночь ослиное молоко». Немаловажно, что кожа левой нижней конечности в этот период «вся была покрыта чёрными бороздками» [7]. 24 августа на коже левой нижней конечности явственно выступили пятна антонова огня. Антоновым огнём с давних времен в народе называли гангрену, связывая её с именем святого Антония, мощи которого, по преданию, чудесно исцеляли одержимых губительной болезнью, свирепствовавшей в XI в. Сделалось очевидным, что дни монарха сочтены [8, 9]. 25 августа, в день святого Людовика, по традиции барабанщики и гобоисты, собравшиеся под его окнами, дали обычный концерт, 4 скрипки играли в приёмной. А король уже готовился к смерти (рис. 4). Среди врачей царило смятение [12].

26 августа около 10 часов утра хирурги выполнили несколько разрезов тканей левой голени до кости, сделали перевязку. А 28 августа произошло событие, поразившее лечивших короля. Как пишет в мемуарах Сен-Симон [12], «какой-то мужлан из Прованса, совсем неотёсанный, узнал по дороге из Марселя в Париж, что король близок к смерти, и появился в это утро в Версале, предлагая снадобье, которое, как он утверждал, излечивает гангрену. Королю было так

On vint le Roy vers de le sudoy 25. Il le porta —
 mais un jour de deux heures sans espérance. Il
 est mort après avoir beaucoup souffert et avec une grande
 patience le Dimanche 1^{er} Sept^r a 8 h. de matin
 26. M. le Duc d'Orléans alla au Caril. et fut déclaré
 Prince le 2 Sept^r.

Рисунок 5. Запись в королевском альманахе о смерти Людовика XIV

плохо, и врачи были так беспомощны, что в присутствии мадам де Ментенон и герцога Мэнского без затруднения согласились допустить его. Фагон попытался сделать какое-то замечание; тогда этот мужлан, которого звали Ле Брен, оборвал его до крайности грубо, и Фагон, привыкший сам так обрывать других (врачей), а с их стороны встречать только почтение, доходящее до трепета, был совершенно ошеломлён. Итак, королю дали около 11 утра десять капель этого элексира в аликантном вине. Через некоторое время король почувствовал себя бодрее, но скоро пульс снова упал и стал очень слаб; ввиду этого около 4 часов ему дали второй приём (того же снадобья), говоря, что делают это, чтобы вернуть ему жизнь. Людовик ответил, беря стакан с лекарством: «Жизнь или смерть — как будет угодно Богу» [12]. 30 августа гангрена охватила колено и всё бедро. Людовик XIV потерял сознание. В субботу 31 августа король приходил в сознание лишь на краткие моменты. Ему дали лекарство покойного аббата Аньяна, но это было лишь «превосходное» средство против оспы. Врачи соглашались на всё, потому что потеряли всякую надежду [12]. Духовник Людовика XIV отец Лашез (в честь него названо самое большое парижское кладбище Пер Лашез) негодовал, называя врачей медицинского факультета «недоумками» [16].

Король Франции Людовик XIV скончался 1 сентября 1715 г. в 8 часов 15 минут утра в окружении придворных. Об этом осталась запись в королевском альманахе (рис. 5).

Как только смерть была установлена, офицер в шляпе с чёрным султаном вышел на балкон дворца в Версале и громким голосом произнёс: «Король умер!». Затем он удалился и, появившись в шляпе с белым султаном, провозгласил «Да здравствует Людовик XV!». Тело Людовика XIV на протяжении 8 дней было выставлено для прощания в салоне Геркулеса в Версале, а затем захоронено в базилике аббатства Сен-Дени.

Анализируя течение и исход описанной болезни короля, следует обратить внимание на ряд моментов.

Во-первых, развившаяся гангрена всей левой нижней конечности могла быть следствием атеротромбоза левой подвздошной артерии. В основе патоло-

гии, несомненно, лежал атеросклероз, тем не менее у больного не наблюдалось признаков хронической ишемии, отсутствовала клиника перемежающейся хромоты.

Во-вторых, многолетняя подагра, которой страдал король, сегодня признаётся несомненным фактором риска развития атеросклероза. Темпы развития болезни позволяют предположить вероятность нарушения целостности атеросклеротической бляшки с развитием атеротромбоза. К сожалению, из доступных прошлых сведений не ясен характер пульсации артерий на нижних конечностях больного, хотя наблюдавшие монарха врачи использовали частоту пульса на лучевой артерии для косвенного суждения о температуре тела (термометр в то время ещё не был изобретён). Только через 250 лет появились контрастные и ультразвуковые методы исследования сосудов, которые позволили бы сегодня верифицировать диагноз. Возможно, пациента смогла бы спасти высокая ампутация бедра, но времена выдающихся хирургов Жана-Доминика Ларрея и Н.И. Пирогова ещё были впереди, как и появление фибринолитиков, прямых и непрямых антикоагулянтов, дезагрегантов.

В-третьих, как нам кажется, данное наблюдение чрезвычайно интересно своей клиникой, трудностью ранней диагностики заболевания и, наконец, важностью и поучительностью соблюдения во все времена принципов врачебной деонтологии.

Ⓐ

Список литературы

1. Блюш Ф. Людовик XIV. М., Ладомир, 1998.
2. Борисов Ю.В. Дипломатия Людовика XIV. М.: Международные отношения, 1991.
3. Бретон Г. От Великого Конде до Короля-Солнце. М.: Пересвет, 1994.
4. Дешодт Э. Людовик XIV. М.: Молодая гвардия, 2011.
5. Дюма А. Людовик XIV и его век. М.: Альфа-книга, 2011.
6. Ивонин Ю.Е., Ивонина Л.И. Властители судеб Европы: императоры, короли, министры XVI–XXVIII вв. Смоленск: Русич, 2004.
7. Ларинский Н. «Я ухожу, но государство остаётся...». http://uzrf.ru/publications/istoriya_i_bolezni/nikolay-larinskiy-ludovik.
8. Ленотр Ж. Повседневная жизнь Версаля при королях. М.: Молодая гвардия, 2003.
9. Мань Э. Повседневная жизнь в эпоху Людовика XIII. СПб: Евразия, 2002.
10. Птифис Ж.К. Людовик XIV. Слава и испытания. СПб: Евразия, 2008.
11. Рыжов К. Все монархи мира. Западная Европа. М.: Вече, 2004.
12. Сен-Симон. Мемуары. М.: Прогресс, 1991.
13. Умнова Т., Прокофьева Е. Личная жизнь Короля-Солнце. М.: Вече, 2014.
14. Шойфет М.С. Сто великих врачей. М.: Вече, 2004.
15. Desprat J.P. Madame de Maintenon. Paris, Perrin, 2003.
16. Erlanger P. Monsieur, frère de Louis XIV. Paris, Perrin, 2004.

ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫЕ ИНИЦИАТИВЫ

Уважаемые читатели, по традиции очередной номер журнала «Архивъ внутренней медицины» завершает обзор изменений законодательной базы в части, касающейся медицины и фармацевтики. Благодарим за помощь в подготовке материала систему «КонсультантПлюс».

Постановление Правительства РФ от 28.11.2014 № 1273

«О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов»

Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов установлены: перечень видов, форм и условий медицинской помощи, оказание которой осуществляется бесплатно; перечень заболеваний и состояний, оказание медицинской помощи при которых осуществляется бесплатно; категории граждан, оказание медицинской помощи которым осуществляется бесплатно; средние нормативы объёма медицинской помощи, средние нормативы финансовых затрат на единицу объёма медицинской помощи, средние подушевые нормативы финансирования, порядок и структура формирования тарифов на медицинскую помощь и способы её оплаты.

Органы государственной власти субъектов РФ в соответствии с Программой разрабатывают и утверждают территориальные программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов, включая территориальные программы обязательного медицинского страхования.

Приказ Минтруда России от 21.11.2014 № 933н

«О нормативах финансовых затрат в месяц на одного гражданина, получающего государственную социальную помощь в виде социальной услуги по санаторно-курортному лечению, а также по предоставлению проезда на междугородном транспорте к месту лечения и обратно»

(Зарегистрировано в Минюсте России 01.12.2014 № 35001)

Увеличен норматив финансовых затрат в месяц на одного гражданина, получающего государственную социальную помощь в виде социальной услуги. Затраты по санаторно-курортному лечению в 2015 году

составят 109,35 рубля, а по предоставлению проезда на междугородном транспорте к месту лечения и обратно — 15,6 рубля.

Признан утратившим силу Приказ Минтруда России от 11.09.2013 № 459н.

Федеральный закон от 01.12.2014 № 418-ФЗ

«О внесении изменений в Федеральный закон «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и отдельные законодательные акты Российской Федерации»

Принят закон, направленный на совершенствование механизма оказания гражданам бесплатной медицинской помощи. Уточнено, что в рамках базовой программы обязательного медицинского страхования должна оказываться специализированная медицинская помощь, включая теперь и высокотехнологичную медицинскую помощь. В 2015 году финансовое обеспечение высокотехнологичной медицинской помощи, не включённой в базовую программу обязательного медицинского страхования, оказываемой в федеральных государственных учреждениях и медицинских организациях субъектов РФ, будет осуществляться за счёт средств, поступающих из бюджета ФФОМС в федеральный бюджет.

Правительство РФ наделяется полномочиями утверждать требования к кредитным организациям, в которых страховые медицинские организации вправе открывать отдельные банковские счета.

В 2015 году предусмотрена единовременная компенсационная выплата в размере 1 млн рублей врачам в возрасте до 45 лет, прибывшим работать в сельский населённый пункт или рабочий посёлок.

Кроме того, законом определены подходы к формированию на 2015 год объёма страховых взносов на ОМС неработающего населения для включения в бюджеты Республики Крым и Севастополя, а также размера субвенций из бюджета ФФОМС, направляемых бюджетам территориальных фондов Республики Крым и Севастополя для финансового обеспечения расходных обязательств.

Федеральный закон от 01.12.2014 № 387-ФЗ

«О бюджете Федерального фонда обязательного медицинского страхования на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов»

Утверждены основные параметры бюджета ФФОМС на 2015–2017 годы.

На 2015 год общий объём доходов бюджета планируется в сумме 1 632,3 млрд рублей, расходов — 1 675,3 млрд рублей, дефицит бюджета составит 43,0 млрд рублей. Расчёт показателей бюджета Фонда произведён исходя из численности граждан по состоянию на 1 апреля 2014 года — 146,1 млн человек, в том числе неработающего населения — 85,1 млн человек.

На 2016 год прогнозируются поступления в доход бюджета в сумме 1 706,5 млрд рублей, расходы — 1 758,3 млрд рублей, дефицит — 51,7 млрд рублей.

Бюджет Фонда на плановый период 2017 года сбалансирован по доходам и расходам в сумме 1 804,1 млрд рублей.

Постановление Правительства РФ от 24.11.2014 № 1237

«О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации»

В Постановлении Правительства России от 28.07.2005 № 462 «О контроле за деятельностью психиатрических и психоневрологических учреждений по оказанию психиатрической помощи» слова «психиатрических и психоневрологических учреждений» заменены словами «медицинских организаций, оказывающих психиатрическую помощь, стационарных учреждений социального обслуживания для лиц, страдающих психическими расстройствами».

Положение об учреждениях, оказывающих внебольничную и стационарную психиатрическую помощь, утвержденное Постановлением Правительства РФ от 25.05.1994 № 522 признано утратившим силу.

Приказ Минздрава России № 623н, Минтруда России № 732н от 16.10.2014

«О признании утратившими силу некоторых приказов Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации»

(Зарегистрировано в Минюсте России 19.11.2014 № 34781)

Признаны утратившими силу:

- Приказ Минздравсоцразвития России от 17.01.2008 № 14н «О Порядке ведения Федераль-

ного регистра медицинских работников-врачей-терапевтов участковых, врачей-педиатров участковых, врачей общей практики (семейных врачей) и медицинских сестёр участковых врачей-терапевтов участковых, медицинских сестёр участковых врачей-педиатров участковых, медицинских сестёр врачей общей практики (семейных врачей);

- Приказ Минздравсоцразвития России от 03.06.2011 № 461н «Об утверждении формы и Порядка представления отчёта о расходах бюджета субъекта Российской Федерации, источником финансового обеспечения которых является субсидия из федерального бюджета бюджету субъекта Российской Федерации на осуществление денежных выплат медицинскому персоналу фельдшерско-акушерских пунктов, врачам, фельдшерам и медицинским сёстрам учреждений и подразделений скорой медицинской помощи муниципальной системы здравоохранения, а при их отсутствии на территории муниципального образования — учреждений и подразделений скорой медицинской помощи субъектов Российской Федерации»;
- Приказ Минздравсоцразвития России от 04.08.2011 № 881н «Об утверждении формы отчёта об осуществлении расходов бюджета субъекта Российской Федерации, источником финансового обеспечения которых является субсидия на финансирование мероприятий, направленных на совершенствование медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями».

Приказ Минздрава России от 08.08.2014 № 430н

«Об утверждении показателей эффективности деятельности федеральных государственных бюджетных и казенных учреждений, находящихся в ведении Министерства здравоохранения Российской Федерации, и их руководителей, условий осуществления выплат стимулирующего характера руководителям федеральных государственных бюджетных и казенных учреждений, находящихся в ведении Министерства здравоохранения Российской Федерации»

(Зарегистрировано в Минюсте России 14.11.2014 № 34700)

Утверждены:

- показатели эффективности деятельности федеральных государственных бюджетных и казенных учреждений, находящихся в ведении Министерства здравоохранения Российской Федерации, и их руководителей (Приложения 1–25);
- условия премирования руководителей федеральных государственных бюджетных и казенных учреждений, находящихся в ведении Министерства здравоохранения Российской Федерации (Приложение № 26).

**Приказ Минздрава России от 23.10.2014
№ 658н**

«О внесении изменения в приложение к Техническим требованиям к бланку сертификата специалиста, утвержденным приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 ноября 2012 г. № 982н»

(Зарегистрировано в Минюсте России 17.11.2014 № 34729)

Коды для Российской Федерации и субъектов Российской Федерации, используемые в серии бланка сертификата специалиста, дополнены Севастополем — 81 и Республикой Крым — 82.

**Приказ Минздрава России от 23.10.2014
№ 657н**

«О внесении изменения в приложение к Описанию диплома об окончании ординатуры, утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 6 сентября 2013 г. № 634н»

(Зарегистрировано в Минюсте России 13.11.2014 № 34684)

Коды для Российской Федерации и субъектов Российской Федерации, используемые в серии диплома об окончании ординатуры, дополнены Севастополем — 81 и Республикой Крым — 82.

Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 22.08.2014 № 50

«Об утверждении СанПиН 3.2.3215-14 «Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации»»

(Зарегистрировано в Минюсте России 12.11.2014 № 34659)

Утверждены санитарные правила, устанавливающие требования к комплексу организационных, санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий, проведение которых направлено на предупреждение возникновения и распространения паразитарных заболеваний. Соблюдение санитарно-эпидемиологических правил является обязательным на всей территории Российской Федерации для государственных органов, органов государственной власти субъектов Российской Федерации, муниципальных образований, должностных лиц государственных органов, должностных лиц органов государственной власти субъектов Российской Федерации, должностных лиц органов местного самоуправления, граждан, индивидуальных предпринимателей и юридических лиц.

Признано утратившим силу Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 30.05.2003 № 105 «О введении в действие санитар-

но-эпидемиологических правил и нормативов СанПиН 3.2.1333-03».

**Письмо Роспотребнадзора от 20.10.2014
№ 01/12310-14-23**

«О рекомендациях для персонала и инструкции по действиям экипажей по лихорадке Эбола»

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека направляет для использования в работе разработанные Роспотребнадзором по материалам ВОЗ «Инструкцию по действию экипажа воздушного судна при обнаружении на борту воздушного судна больного с подозрением на лихорадку Эбола» и «Руководство для персонала авиакомпаний, занимающегося уборкой». Все члены экипажей, участвующие в раздаче пищи и уборке во время полета, в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации по лихорадке Эбола должны соблюдать необходимые меры предосторожности, работать в одноразовых перчатках и пользоваться дезинфицирующими салфетками.

Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 29.08.2014 № 51

«Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)»»

(Зарегистрировано в Минюсте России 31.10.2014 № 34547)

Установлены санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев), обеспечивающие условия труда, необходимые для сохранения здоровья работающих. Правила являются обязательными для исполнения юридическими лицами и индивидуальными предпринимателями, деятельность которых связана с проектированием, строительством, реконструкцией и эксплуатацией вивариев. Ранее построенные здания вивариев в части архитектурно-планировочных решений эксплуатируются в соответствии с проектом, по которому они были построены. Определены требования к размещению и устройству вивариев, к помещениям и оборудованию, к условиям труда работников и санитарному содержанию помещений при организации работ с животными.

Ⓐ

Обзор подготовлен специалистами компании «КонсультантПлюс» на основе документов из справочной правовой системы КонсультантПлюс.

Информационный партнер рубрики:
компания «КонсультантПлюс»

Тел.: (495) 956-82-83
E-mail: press@consultant.ru
www.consultant.ru



КонсультантПлюс
надежная правовая поддержка