



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

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

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

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

Научно-практический
журнал для работников
здравоохранения

Включён в Перечень
ведущих рецензируемых
периодических изданий
ВАК Минобрнауки РФ



www.medarhive.ru
АВГУСТ 2015

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

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

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Ольга Александровна Чернова
o_chernova@medarhive.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ

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

Научные консультанты

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

Медицинский редактор

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

Верстка

Виталий Котов

Отдел распространения и рекламы

Александр Мазуров
reklama@medarhive.ru

Тираж 3000 экземпляров.

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

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

Отпечатано в типографии «Onebook.ru»

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Ответственность за содержание рекламы несут компании-
рекламодатели.

Ⓐ авторский материал

Ⓟ публикации на правах рекламы

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

Распространяется по подписке.



СОДЕРЖАНИЕ

Рекомендации

<i>Н.Т. Ватутин, А.Н. Шевелев, В.С. Колесников, Ю.П. Гриценко, А.А. Тараторина, Е.В. Картамышева</i> Острая сердечная недостаточность. Европейский консенсус: перевод рекомендаций	3
---	---

Обзорные статьи

<i>В.Э. Медведев, Ю.С. Фофанова, В.И. Фролова</i> Персистирующие идиопатические лицевые боли с позиции психосоматической медицины	10
--	----

Лекция

<i>В.С. Хазов</i> Остросюжетный взгляд на некоторые аспекты физиологии сердечной деятельности в свете системного анализа	17
---	----

Оригинальные статьи

<i>А.М. Назаров</i> Сравнительный анализ клинико- экономической эффективности методов реперфузионной терапии при инфаркте миокарда	22
--	----

<i>Е.Г. Кудинова, А.П. Момот</i> Наследственные нарушения соединительной ткани и семейный рак: есть ли взаимосвязь?	25
---	----

<i>М.Е. Стаценко, М.В. Деревянченко, М.Н. Титаренко, О.Р. Пастухова</i> Функциональное состояние эндотелия и почек у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа	31
--	----

<i>Н.Т. Ватутин, А.Н. Шевелёв, Е.В. Ещенко, И.Н. Кравченко</i> Влияние антагонистов альдостерона на параметры электрокардиограммы высокого разрешения у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий	34
---	----

<i>Р.Р. Кильдиярова, Д.Ф. Углова</i> Дисплазия соединительной ткани как конституциональная основа врожденных пороков сердца у женщин и их новорожденных детей.....	38
--	----

<i>Г.И. Ахмадулина, И.А. Курникова</i> Гепатобилиарная система и адаптационные возможности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.....	43
---	----

<i>Зайцев А.А., Клочков О.И.</i> Комбинированные препараты в терапии острых респираторных вирусных инфекций: оценка клинико-экономической эффективности	48
---	----

Разбор клинических случаев

<i>Г.И. Сторожаков, А.Г. Цветкова, Л.Ю. Ильченко, Н.Н. Мерзликина, И.Г. Федоров, Н.В. Петренко</i> <i>Bifidobacterium</i> , как возможная причина развития сепсиса у пациента с циррозом печени.....	54
---	----

<i>Н.Т. Ватутин, А.Н. Шевелёв, В.А. Карапыш, Василенко И.В.</i> Неспецифический язвенный колит	62
---	----

<i>Н.А. Былова</i> Контрольная работа по терапии.....	66
--	----

Внимание, конкурс!

<i>Д. Л. Виноградов, Ю. Е. Виноградова</i> Синдром Чардж-Стросса в сочетании с аутоиммунной тромбоцитопенией. 20 лет наблюдения.....	69
---	----

Отчет о мероприятии

<i>В.Э. Медведев</i> Психосоматическая медицина в России: достижения и перспективы	74
--	----

Правила для авторов	79
---------------------------	----

Н.Т. Ватутин ^{1,2}, А.Н. Шевелек ¹, В.С. Колесников ¹, Ю.П. Гриценко ¹,
А.А. Тараторина ¹, Е.В. Картамышева ^{*1}

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

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

ОСТРАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. ЕВРОПЕЙСКИЙ КОНСЕНСУС: ПЕРЕВОД РЕКОМЕНДАЦИЙ

Резюме

В июньском номере European Journal of Heart Failure опубликованы рекомендации, совместно разработанные ведущими специалистами Ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов (the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology), Европейского общества неотложной медицины (the European Society of Emergency Medicine) и научного общества неотложной медицины (the Society of Academic Emergency Medicine), посвященные проблеме острой сердечной недостаточности (ОСН). Целью данного руководства является раскрытие современных подходов к оказанию доврачебной и первой врачебной помощи больным с ОСН в свете последних научных данных. В данном сообщении мы приводим основные положения этого документа.

Ключевые слова: острая сердечная недостаточность.

Abstract

In the June issue of European Journal of Heart Failure the guidelines, devoted to a problem of the acute heart failure (AHF), which are developed by leading experts of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine, were published. The aim of this recommendations is to disclose the current approaches of pre-hospital and early hospital management of acute heart failure. In this overview we present basic statements of this document.

Key words: acute heart failure.

SaO₂ — насыщение артериальной крови кислородом, АД — артериальное давление, ВАШ — визуальная аналоговая шкала оценки диспноэ, в/в — внутривенное, ДАД — диастолическое артериальное давление, КШ — кардиогенный шок, ОИТ — отделение интенсивной терапии, ОК — отделение кардиологии, ОКС — острый коронарный синдром, ОНП — отделение неотложной помощи, ОРЭВХ — отделение рентгенэндоваскулярной хирургии, ОСН — острая сердечная недостаточность, ПДКВ — положительное давление в конце выдоха, ППДДП — постоянное положительное давление в дыхательных путях, САД — систолическое артериальное давление, СН — сердечная недостаточность, сТн — сердечные тропонины, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиограмма

Определение и эпидемиология ОСН

- ОСН — это синдром, характеризующийся быстрым началом или нарастанием симптомов сердечной недостаточности, обусловленных резким повышением уровня натрийуретических пептидов в плазме крови. Это угрожающее жизни состояние, которое требует немедленной медицинской помощи в условиях стационара.
- Факторами риска развития ОСН и ее неблагоприятного прогноза являются пожилой возраст и женский пол [4].
- Вопреки распространенному мнению, большинство пациентов с ОСН имеют исходно не низкое, а нормальное или высокое артериальное давление (АД).

Доврачебная помощь и начальная тактика ведения больных с ОСН

- Последние научные данные показывают, что оказание помощи при ОСН, как и при остром коронарном синдроме, должно соответствовать концепции “time to therapy”, то есть лечение больных с ОСН должно быть начато как можно раньше.
- На догоспитальном этапе пациентам с признаками ОСН проводят следующие мероприятия:
 - 1) неинвазивный мониторинг, включающий пульсоксиметрию, измерение АД, частоты дыхательных движений (ЧДД) и оценку электрокардиограммы (ЭКГ). При возможности, ЭКГ должна быть записана на первой минуте кон-

*Контакты. E-mail: Evgenia_Dzuba@mail.ru. Телефон: (380) 50-803-62-59

- такта с пациентом и повторно — в машине скорой помощи;
- 2) оксигенотерапия — должна проводиться по клиническим показаниям и в обязательно порядке — в случае гипоксемии (насыщение артериальной крови кислородом (SaO_2) < 90%);
 - 3) неинвазивная вентиляция легких — проводится у пациентов с респираторным дистресс-синдромом;
 - 4) медикаментозное лечение с учетом цифр АД и/или степени перегрузки, при этом используются вазодилататоры и/или диуретики (фуросемид);
 - 5) быстрая транспортировка в ближайшее лечебное учреждение, желательное имеющее отделения неотложной помощи (ОНП) и/или кардиологии (ОК) и/или интенсивной терапии (ОИТ).
- По прибытии в ОНП/ОК/ОИТ лечение должно быть начато немедленно и проводиться параллельно с первичным клиническим осмотром и обследованием пациента.

Первичная клиническая оценка и обследование при поступлении в ОНП/ОК/ОИТ

- При подозрении на развившуюся ОСН и после исключения диагноза кардиогенного шока (КШ) первым шагом является определение степени тяжести кардиопульмональной нестабильности, основанное на наличии одышки, показателях гемодинамики и сердечного ритма. Для этого должны быть выполнены следующие исследования (рис. 1):
- 1) объективная оценка степени тяжести одышки (ЧДД, ортопноэ, напряжение при дыхании, уровень гипоксемии по данным пульсоксиметрии);
 - 2) измерение систолического (САД) и диастолического АД;
 - 3) анализ ритма и частоты сердечных сокращений (ЧСС);
 - 4) определение температуры тела и признаков гипоперфузии органов (похолодание конечностей, низкое пульсовое давление, нарушение психического статуса).
- Следующий шаг должен включать выявление признаков застоя, включающих периферические отеки, набухание яремных вен и сухие либо влажные хрипы в легких при аускультации (особенно при отсутствии лихорадки).
- Дополнительными диагностическими методами могут быть:
- 1) ЭКГ для исключения инфаркта миокарда;
 - 2) лабораторные тесты (см. ниже);
 - 3) трансторакальное ультразвуковое исследование у постели больного (для выявления интерстициального отека легких (рис. 2)) и ультразвуковое исследование брюшной полости (для определения диаметра нижней полой вены и наличия асцита);

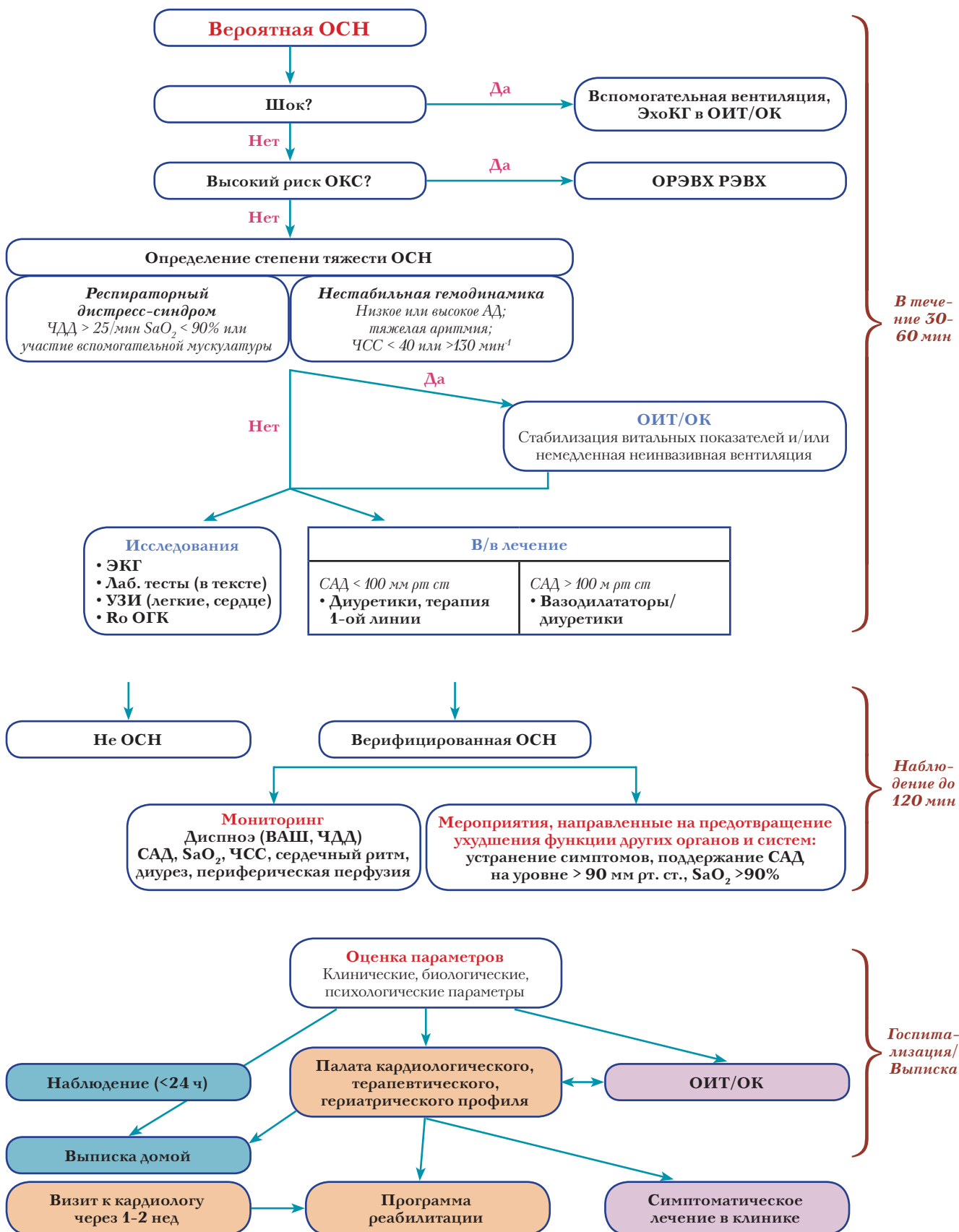
- 4) рентгенологическое исследование органов грудной клетки для обнаружения альтернативных причин одышки. При этом следует помнить, что у 20% пациентов определяется нормальная рентгенологическая картина;
- 5) во время первичного осмотра выполнение эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования в большинстве случаев не требуется, кроме тех ситуаций, когда у больного имеется нестабильная гемодинамика. Вместе с тем, проведение ЭхоКГ обязательно после стабилизации состояния, особенно при СН, выявленной *de novo*;
- 6) следует избегать катетеризации мочевого пузыря, если только польза процедуры не превышает риск инфекций и других осложнений.

Лабораторные тесты при поступлении в стационар:

- При поступлении в ОНП/ОК/ОИТ всем пациентам с остро возникшей одышкой и подозрением на ОСН необходимо измерить уровень натрийуретических пептидов (мозгового натрийуретического пептида или N-терминального фрагмента его предшественника) с целью дифференциального диагноза между ОСН и экстракардиальными причинами диспноэ, при этом по возможности проводить количественное определение концентрации гормона у кровати больного.
- Всем пациентам с ОСН при поступлении необходимо определить уровни тропонинов, мочевины, креатинина, электролитов, глюкозы сыворотки и выполнить общий развернутый анализ крови.
- Определение D-димера показано пациентам с подозрением на острую эмболию легочной артерии.
- Кислотно-щелочной баланс должен исследоваться при поступлении у пациентов с острым отеком легких или предшествующим хроническим обструктивным заболеванием легких, используя венозную кровь, а у пациентов с КШ — артериальную.
- Нет необходимости в рутинном определении газового состава артериальной крови. Такое исследование используется, когда требуется точное измерение парциального давления кислорода и углекислого газа.

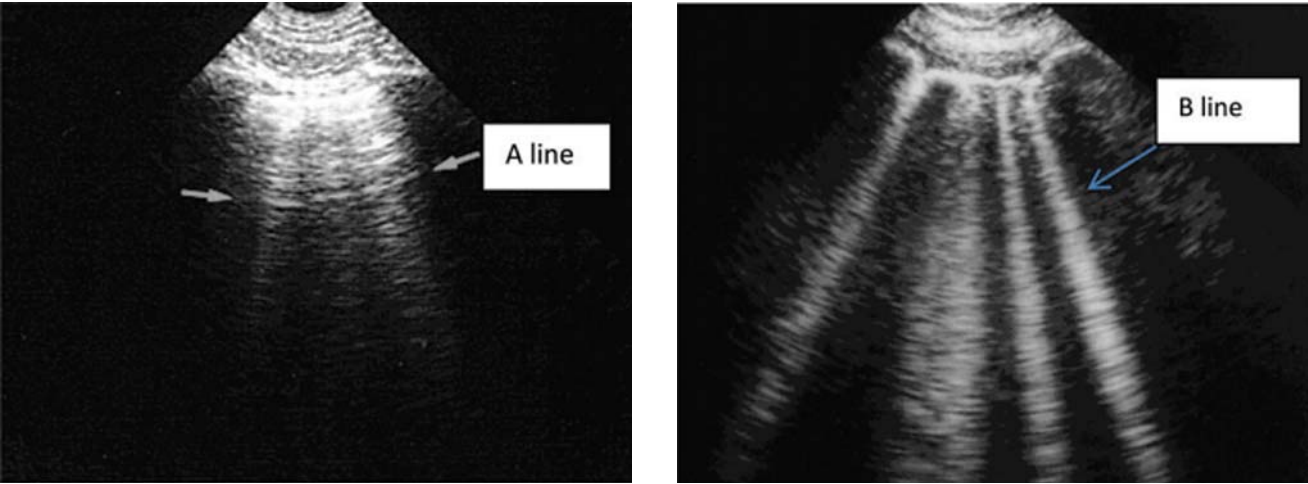
Роль среднего медицинского персонала в ведении пациентов с ОСН

- Средний медицинский персонал должен обеспечить:
- 1) надлежащий больничный уход за пациентом;
 - 2) мониторинг динамики симптомов ОСН с целью оценки ответа на проводимую терапию;
 - 3) план выписки больного.
- При наличии у пациента тревоги необходимо надлежащим образом отвечать на его вопросы и предоставлять четкую информацию пациенту и членам его семьи.



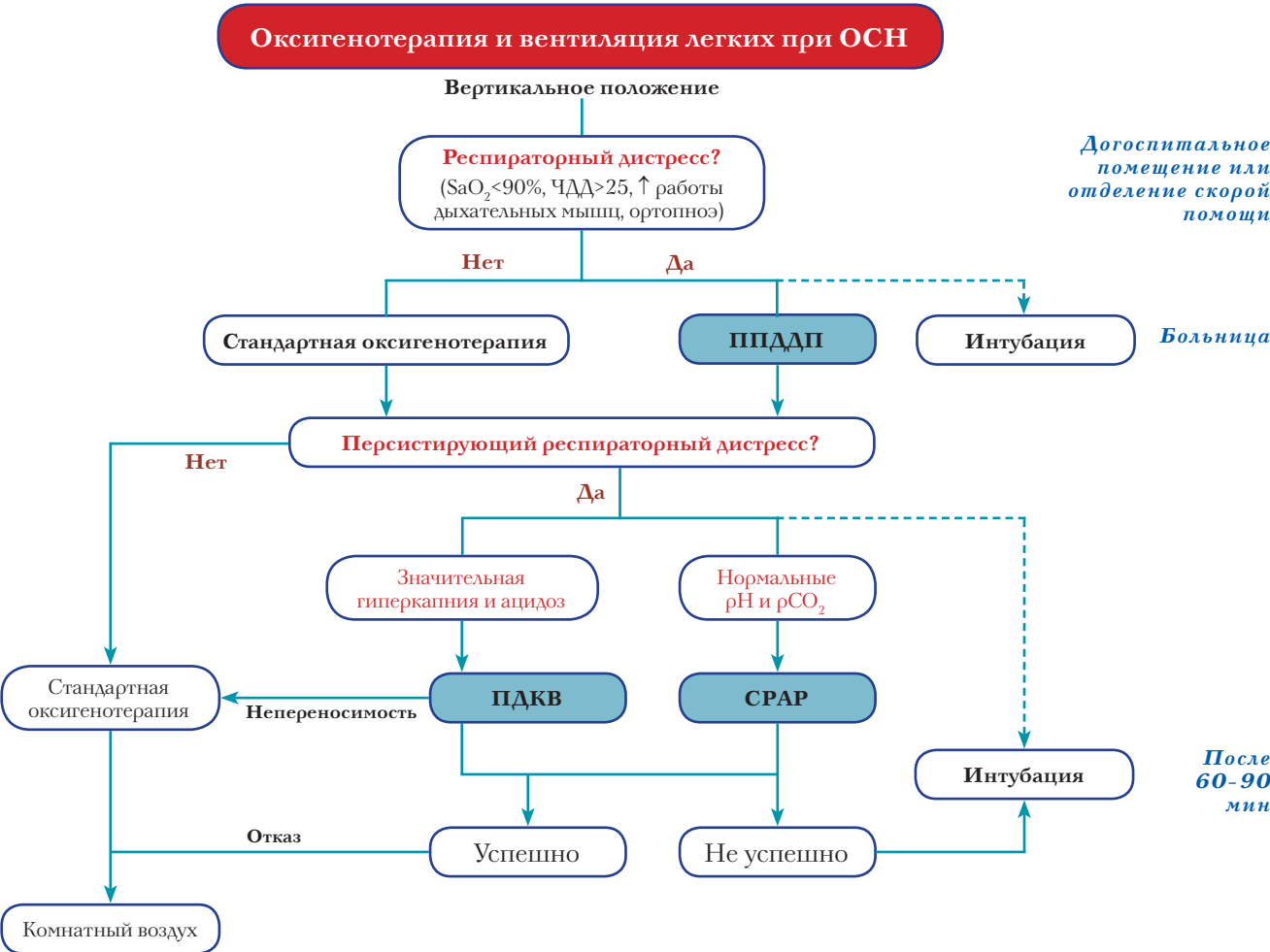
ОСН — острая сердечная недостаточность; ЧДД — частота дыхательных движений; ВАШ — визуальная аналоговая шкала оценки диспноэ; SaO₂ — насыщение артериальной крови кислородом; ЧСС — частота сердечных сокращений; ОИТ — отделение интенсивной терапии; ОК — отделение кардиологии; ОРЭВХ — отделение рентгенэндоваскулярной хирургии; в/в — внутривенное; САД — систолическое артериальное давление; cTn — сердечные тропонины; ОКС — острый коронарный синдром

Рисунок 1. Алгоритм ведения острой сердечной недостаточности.



А: от плевральной линии визуализируется единственное ее повторение — горизонтальная линия [линия А], идущая параллельно плевральной, что указывает на нормальное состояние легкого без признаков отека. Следует обратить внимание на некоторые патологические артефакты по типу хвоста кометы, которые не следует путать с «легочными ракетами». В: От плевральной линии отходят четыре или пять линий В, которые формируют структуру под названием «легочные ракеты». Линии В — это вертикальные, длинные, легко определяемые артефакты, которые скрывают линию А и движутся согласованно с экскурсией легких. Линии В указывают на наличие отека легких. Взято из Whole Body Ultrasonography in the Critically Ill, Springer 2010 (с разрешения Springer Science).

Рисунок 2. Изображение трансторакального ультразвукового исследования у здоровых пациентов (А) и больных с ОЧН (В).



ПДКВ — положительное давление в конце выдоха; ППДП — постоянное положительное давление в дыхательных путях; ЧДД — частота дыхательных движений; SaO₂ — насыщение артериальной крови кислородом.

Рисунок 3. Оксигенотерапия и вентиляция легких при ОЧН.

- Обо всех изменениях в клиническом состоянии больного необходимо незамедлительно сообщать лечащему врачу.

Оксигенотерапия
и/или вентиляция легких

- SaO₂ необходимо определять с помощью пульсоксиметрии (рис. 3)
- Оксигенотерапию следует проводить у пациентов с ОСН при снижении SaO₂ < 90%.
- Неинвазивная вентиляция легких целесообразна у больных с респираторным дистресс-синдромом и должна быть начата как можно скорее. В данном случае проведение неинвазивной вентиляции существенно снижает потребность в эндотрахеальной интубации.

Раннее назначение внутривенных
диуретиков и вазодилататоров

- Фуросемид может применяться у всех пациентов с ОСН внутривенно в начальной дозе 20-40 мг.
- В случаях перегрузки объемом дозировка вводимого диуретика должна корректироваться согласно типу ОСН: для СН, выявленной *de novo*, исполь-

зуются меньшие дозы, чем при усугублении ХСН (табл. 1)

- Если САД остается высоким или нормальным (>110 мм рт.ст.) [2], с симптоматической целью может быть назначена внутривенная терапия вазодилататорами.

Препараты, которые должны
применяться с осторожностью
при ОСН
(после исключения диагноза КШ)

- Рутинное использование опиатов не рекомендовано.
- Применение симпатомиметиков или вазопрессоров следует ограничить; они могут быть показаны больным со стойкой гипоперфузией органов, сохраняющейся несмотря на достаточное наполнение камер сердца.

Применение пероральных
форм препаратов с доказанной
эффективностью

- При ОСН, развившейся в результате декомпенсации ХСН, рекомендовано продолжать прием пероральных форм препаратов, обладающих доказанной эффективностью.
- При ОСН, возникшей *de novo*, рекомендуется начать прием данных препаратов сразу после стабилизации показателей гемодинамики.
- Решение о необходимости коррекции доз пероральных препаратов с доказанной эффективностью либо их отмене должно основываться на данных о показателях гемодинамики, уровне калия плазмы и функции почек (табл. 2).

Таблица 1. Рекомендуемые дозы диуретиков

Впервые возникшая ОСН или отсутствие поддерживающей диуретической терапии	Фуросемид 40 мг внутривенно
ОСН при хронической пероральной терапии диуретиками	Фуросемид в/в болюсно в дозе, по меньшей мере эквивалентной пероральной дозе

Таблица 2. Применение пероральных препаратов при ОСН в первые 48 ч.

Препарат	Нормо-/гипертензия	Гипотензия		Брадикардия		Калий плазмы		Нарушение функции почек	
		100-85 мм рт. ст.	<85 мм рт.ст.	60-50 в мин ⁻¹	<50 в мин ⁻¹	<3,5 мг/дл	>5,5 мг/дл	Кр.< 2,5, СКФ>30	Кр. >2,5, СКФ<30
иАПФ/АРА-II	Оценка/Повысить	Снизить/отмена	Отмена	Не менять	Не менять	Оценка/Повысить	Отмена	Оценка	Отмена
β-АБ	Не менять	Снизить/отмена	Отмена	Снизить	Отмена	Не менять	Не менять	Не менять	Не менять
АА	Не менять	Не менять	Отмена	Не менять	Не менять	Оценка/Повысить	Отмена	Снизить	Отмена
Диуретики	Повысить	Снизить	Отмена	Не менять	Не менять	Оценка/не менять	Оценка/повысить	Не менять	Оценка
Вазодилататоры (нитраты)	Повысить	Снизить/отмена	Отмена	Не менять	Не менять	Не менять	Не менять	Не менять	Не менять
Антиаритмики (амиодарон, БКК, ивабрадин)	Оценка	Снизить/отмена	Отмена	Снизить/отмена	Отмена	Оценка/отмена (*)	Не менять	Не менять	Не менять

Примечание: β-АБ — β-адреноблокаторы; БКК — блокаторы кальциевых каналов; Кр. — креатинин плазмы (мг/дл); СКФ — скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м²; АА — антагонисты альдостерона; АРА-II — антагонисты рецепторов альдостерона II; (*) — только для амиодарона.

Перевод из ОНП

- Состояние больного с ОСН может быстро меняться в течение нескольких часов, поэтому дальнейшая тактика ведения таких пациентов определяется, главным образом, клиническим ответом на стартовую терапию.
- Критерии положительного эффекта стартовой терапии, позволяющие планировать перевод больного из отделения неотложной помощи, включают:
 - 1) субъективное улучшение самочувствия пациента;
 - 2) ЧСС в покое < 100 уд в мин;
 - 3) отсутствие ортостатической гипотензии;
 - 4) адекватный диурез;
 - 5) $\text{SaO}_2 > 95\%$ при дыхании палатным воздухом;
 - 6) отсутствие или умеренное нарушение функции почек (следует помнить, что исходно у пациента может иметь место хроническое заболевание почек).
- Перевод из ОНП должен осуществляться в отделения, специализирующиеся на лечении ХСН, с возможностью ранней диагностики неотложных состояний.
- Пациенты с ОСН, возникшей *de novo*, должны продолжать лечение в ОНП до полной стабилизации состояния.

Критерии госпитализации в палату/отделение интенсивной терапии

- В клиниках должны быть предусмотрены приемные отделения для больных с ОСН с собственным подъездом. Стратификация риска ОСН должна проводиться в приемном отделении с целью рационального распределения потока пациентов в соматические отделения и ОИТ.
- Критериями для госпитализации в ОИТ являются:
 - 1) ЧДД > 25 в мин;
 - 2) $\text{SaO}_2 < 90\%$;
 - 3) участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания;
 - 4) САД < 90 мм рт.ст.;
 - 5) потребность в интубации (или наличие установленной эндотрахеальной трубки);
 - 6) симптомы гипоперфузии органов (олигурия, похолодание конечностей, нарушение сознания, концентрация лактата плазмы > 2 ммоль/л, насыщение венозной крови кислородом (SvO_2) $< 65\%$, метаболический ацидоз).
- Пациенты, поступившие в клинику по поводу других состояний, но имеющие высокий риск развития ОСН, должны быть первично госпитализированы в ОИТ.
- Больные с диагнозом ОСН должны находиться под постоянным врачебным и сестринским наблюдением.
- Пациенты, получавшие лечение в ОИТ, после стабилизации состояния должны продолжить его в отделении кардиологии.

Мониторинг в клинике

- Всем пациентам, находящимся в клинике с диагнозом ОСН, должны выполняться:
 - 1) учет баланса жидкости и массы тела с внесением информации в соответствующую документацию;
 - 2) стандартный мониторинг ЧСС, ЧДД и АД;
 - 3) ежедневная лабораторная оценка функции почек и уровня электролитов плазмы;
 - 4) определение уровня натрийуретического пептида перед выпиской.

Критерии выписки из клиники и дальнейшего наблюдения за больными

- Критериями для выписки больных, поступавших с клиникой ОСН, являются:
 - 1) стабильная гемодинамика;
 - 2) эуволемия;
 - 3) стабильная функция почек на протяжении как минимум 24 ч до момента выписки;
 - 4) качественно подобранная пероральная терапия;
 - 5) выполненная пациентом программа обучения навыкам самообслуживания и образу жизни.
- Первые две недели после выписки из клиники являются периодом повышенного риска дестабилизации состояния, в связи с чем пациент должен быть осмотрен соответствующими специалистами: врачом общей практики — спустя 1 нед, кардиологом — спустя 2 нед после выписки.
- Пациенты с ХСН должны находиться под регулярным наблюдением кардиолога.

КШ: определение, первичная тактика ведения и мониторинг

- КШ — угрожающее жизни состояние, которое характеризуется стойкой гипотензией (САД < 90 мм рт.ст.), сохраняющейся на фоне адекватного волеического статуса, и признаками гипоперфузии органов: олигурия, похолодание конечностей, нарушение сознания, концентрация лактата плазмы > 2 ммоль/л, метаболический ацидоз, $\text{SvO}_2 < 65\%$).
- Пациенты с подозрением на наличие КШ должны быть незамедлительно госпитализированы.
- ЭКГ и ЭхоКГ должны быть выполнены в срочном порядке.
- Требуется инвазивный мониторинг АД.
- Не существует общепризнанного оптимального метода мониторинга показателей гемодинамики при КШ, это же утверждение касается и измерения давления в легочной артерии с помощью катетера Свана-Ганца.
- Инфузия жидкости (NaCl либо Рингера лактат, > 200 мл/15–30 мин) рекомендована как терапия первой линии при отсутствии признаков гиповолемии.

- Для повышения сердечного выброса может применяться добутамин; с этой целью может использоваться и левосимендан, особенно у больных с ХСН, принимающих β -адреноблокаторы.
- Вазопрессоры должны использоваться лишь при невозможности достижения целевых цифр САД и устранения симптомов гипоперфузии на фоне терапии инфузионными растворами и добутамином/левосименданом; при этом предпочтение стоит отдавать норадреналину.
- Все больные с КШ должны быть транспортированы в центры, где работает круглосуточная интервенционная служба с возможностью применения аппаратов вспомогательного кровообращения.
- Рутинное применение внутриаортальной баллонной контрпульсации при КШ не рекомендовано.
- Методы вспомогательного кровообращения у пациентов с КШ могут быть использованы временно, а показания к их применению определяются возрастом больного, его неврологическим статусом и наличием сопутствующей патологии.
- Преимущества одного метода вспомогательного кровообращения над другими на сегодняшний день не установлены.

Пробелы в имеющихся знаниях и перспективы

Сегодня остается множество нерешенных задач, связанных с патогенезом, тактикой лечения и прогнозом ОЧН. Требуется дальнейшего изучения вопроса определения различных биомаркеров с целью стратификации риска и оценки эффективности лечения. Остаются неизученными факторы, влияющие на риск смертности при ОЧН. Нуждается в доработке концепция выездных кардиологических бригад, качественное оказание помощи которыми позволило бы избежать необоснованных госпитализаций больных в специализированные центры.

В настоящее время ожидаются результаты клинических исследований RELAX-AHF [5], ATOMIC-AHF [6], PRONTO [7], TRUE-AHF [14], ARTS-HF [15], которые дают надежду на прорыв в лечении пациентов с ОЧН.



Список литературы:

1. Mebazaa A., Yilmaz M.B., Levy P. et al. Recommendations on pre-hospital & hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. Eur. Heart J. 2015; doi: 10.1002/ehf.289 [published online ahead of print May 22, 2015].
2. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur. Heart J. 2012; 33: 1787–1847.
3. Follath F., Yilmaz M.B., Delgado J.F. et al. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). Intensive Care Med. 2011; 37: 619–626.
4. Lee D.S., Stukel T.A., Austin P.C. et al. Improved outcomes with early collaborative care of ambulatory heart failure patients discharged from the emergency department. Circulation. 2010; 122: 1806–1814.
5. Teerlink J.R., Cotter G., Davison B.A. et al. RELAXin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) Investigators. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2013; 381: 29–39.
6. Cleland J.G., Teerlink J.R., Senior R. et al. The effects of the cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil, on cardiac function in systolic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, cross-over, dose-ranging phase 2 trial. Lancet. 2011; 378: 676–683.
7. Peacock W.F., Chandra A., Char D. et al. Clevidipine in acute heart failure: results of the a study of blood pressure control in acute heart failure — a pilot study (PRONTO). Am. Heart J. 2014; 167: 529–536.
8. Nieminen M.S., Brutsaert D., Dickstein K. et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. Eur. Heart J. 2006; 27: 2725–2736.
9. Zannad F., Mebazaa A., Juilliere Y. et al. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: the EFICA study. Eur. J. Heart Fail. 2006; 8: 697–705.
10. Fonarow G.C., Heywood J.T., Heidenreich P.A. et al. Temporal trends in clinical characteristics, treatments, and outcomes for heart failure hospitalizations, 2002 to 2004: findings from Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). Am. Heart J. 2007; 153: 1021–1028.
11. Sato N., Kajimoto K., Asai K. et al. Acute decompensated heart failure syndromes (ATTEND) registry. A prospective observational multicenter cohort study: rationale, design, and preliminary data. Am. Heart J. 2010; 159: 949–955 e1.
12. Ducros L., Logeart D., Vicaut E. et al. CPAP for acute cardiogenic pulmonary oedema from out-of-hospital to cardiac intensive care unit: a randomised multicentre study. Intensive Care Med. 2011; 37: 1501–1509.
13. Sporer K.A., Tabas J.A., Tam R.K. et al. Do medications affect vital signs in the prehospital treatment of acute decompensated heart failure? Prehosp. Emerg. Care. 2006; 10: 41–45.
14. Anker S.D., Ponikowski P., Mitrovic V. et al. Ularitide for the treatment of acute decompensated heart failure: from preclinical to clinical studies. Eur. Heart J. 2015; 36: 715–723.
15. Pitt B., Anker S.D., Bohm M. et al. Rationale and design of MinerAlocorticoid Receptor antagonist Tolerability Study-Heart Failure (ARTS-HF): a randomized study of finerenone vs. eplerenone in patients who have worsening chronic heart failure with diabetes and/or chronic kidney disease. Eur. J. Heart Fail. 2015; 17: 224–232.

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

В.Э. Медведев*, Ю.С. Фофанова, В.И. Фролова

Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФПК МР Медицинского института РУДН

ПЕРСИСТИРУЮЩИЕ ИДИОПАТИЧЕСКИЕ ЛИЦЕВЫЕ БОЛИ С ПОЗИЦИИ ПСИХОСОМАТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Резюме

Среди хронических лицевых болей выделяют персистирующую идиопатическую прозопалгию, не связанную с каким-либо локальным патологическим процессом. Болевой синдром манифестирует на фоне психоэмоциональных стрессов и сочетается с гетерогенной психической патологией. Наиболее эффективные схемы терапии персистирующей идиопатической прозопалгии включают различные психотропные препараты и психотерапию. С учетом важного медицинского и социального значения данного вида лицевых болей необходимо комплексное обследование и лечение пациентов с привлечением врача-психиатра.

Ключевые слова: персистирующая идиопатическая лицевая боль, прозопалгия, психические расстройства

Abstract

Prosopalgia is the subtype of chronic facial pain. It is not associated with any local pathologic process. Pain syndrome manifests in connection with emotional stress and is comorbid to heterogenic mental disorders. The most effective treatment strategies include different psychotropic drugs and psychotherapy. Taking into consideration important medical and social aspects of this subtype of facial pain complex treatment strategy is necessary with he participation of psychiatrist.

Key words: persisting idiopathic facial pain, prosopalgia, mental disorders

ПИЛБ — персистирующая идиопатическая лицевая боль

Введение

Хроническая боль, согласно определению международной ассоциации по изучению боли, — это неприятное ощущение и эмоциональное переживание продолжительностью более 3 месяцев, связанное с истинным или потенциальным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения [44]. Из определения следует, что ощущение боли может возникать не только при повреждении ткани или в условии его риска, но и при отсутствии какой-либо патологии.

Боль представляет собой сложную психофизиологическую реакцию, в структуре которой выделяют несколько компонентов: перцептивный (ощущение), когнитивный (оценка причины и условий возникновения), аффективный (эмоциональная реакция — страх, тревога, гнев, страдание) и поведенческий [38].

Около 20–25% случаев хронической боли приходится на долю болевых синдромов лицевой области [1,30,41,63].

Среди разнообразных болевых ощущений в челюстно-лицевой области выделяется группа алгий — персистирующая идиопатическая лицевая боль (ПИЛБ,

«атипичная лицевая боль» по МКБ-10, прозопалгия, атипичная одонталгия, болевая дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, дизестезия полости рта, синдром «пылающего рта») [1, 8, 11, 15] не связанная с каким-либо локальным патологическим процессом. Обследования пациентов с ПИЛБ, в том числе рентгенологические, не выявляют клинически значимых отклонений от нормы [1, 11, 15, 42, 60].

Большинством авторов атипичная прозопалгия расценивается как психогенная боль, при которой отсутствуют периферические механизмы её реализации и основное место приобретают центральные механизмы, ассоциированные с психическими расстройствами [7, 8, 10].

Распространенность ПИЛБ в популяции, учитывая трудности диагностики данной патологии, достоверно не установлена. Приводимые результаты единичных эпидемиологических исследований значительно разнятся. По данным D.Mueller и соавт. (2011) частота встречаемости ПИЛБ в населении составляет около 0,03% [45]. В крупном эпидемиологическом исследовании, включавшем более 30 000 респондентов, наблюдавшихся у стоматологов, установлено, что среди пациентов с хронической болью в лице ПИЛБ диагностируется в 5,8% случаев и входит в тройку

*Контакты. E-mail: melkorcard@mail.ru. Телефон: (916) 652-64-73

самых частых причин хронической прозопалгии [59]. Согласно другим данным распространенность ПИЛБ составляет около 5–10% среди больных с хронической орофациальной болью [8, 21, 43].

Атипичная прозопалгия является диагнозом исключения [15]. Процесс дифференциально-диагностического поиска может затягиваться на несколько месяцев, иногда — лет. До верификации диагноза пациентов консультируют в среднем у 7–8 специалистов (врач общей практики, оториноларинголог, офтальмолог, дерматолог, невролог, стоматолог, челюстно-лицевой хирург, психиатр) [60].

Длительность и затруднения при диагностике атипичной прозопалгии зачастую обуславливают неадекватное медикаментозное лечение и необоснованные оперативные вмешательства, в том числе повторные [1, 40]. Около 24% пациентов с ПИЛБ до выставления диагноза подвергаются неоправданной экстракции одного и более зубов [4, 23]. Ошибочный диагноз при лицевой боли выставляют в 48% случаев [7].

При этом ПИЛБ представляет не только медицинскую, но и социальную проблему, поскольку значительно снижает качество жизни и трудоспособность пациентов, а также требует высоких затрат на обследование и лечение [8, 11, 61].

Согласно наблюдениям, ПИЛБ чаще (60–90%) страдают женщины [1, 11, 13, 15, 24, 60, 63].

Средний возраст манифестации ПИЛБ 40–58 лет [1, 34, 43, 53, 57, 63].

Во многих публикациях встречаются указания на то, что данный вид хронической боли, наряду с другими провоцирующими факторами (травмы, хирургическое вмешательство в области лица, стоматологическое лечение, инфекционные заболевания [15, 35, 41, 60] часто манифестирует после психоэмоционального стресса [1, 11, 41, 60]. К примеру, по данным М. Takenoshita и соавт. (2010) 50% пациентов с атипичной одонтогальгией связывают появление боли со стрессовыми ситуациями [57]. В исследовании, проведенном Е.Т. Суановой и соавт. (2013) установлено, что у 29% пациентов ПИЛБ дебютирует после психоэмоционального стресса [11].

Усиление боли также часто провоцируют не только физическая нагрузка, холод, но и психоэмоциональный стресс, «переутомление» [1, 11, 35, 60].

Клиническая картина атипичной прозопалгии реализуется болью в лице, которая беспокоит пациента в течение длительного периода времени (до нескольких десятков лет) в отсутствие какого-либо локального патологического процесса [15]. Возможно наличие безболевого промежутков [35, 43]. Пациентам

с ПИЛБ свойственны красочность и необычность жалоб, вычурность описываемого рисунка боли [5]. По характеру боль полиморфная, но в большинстве случаев описывается как «тупая», «ноющая», «распространенная», «не пароксизмальная», «глубокая», без четкой локализации и нивелирующая в ночное время [11, 61]. У ряда пациентов наблюдается симметричность, миграция или очередность (то на одной, то на другой стороне лица) боли [1, 35, 40, 43]. Некоторые пациенты жалуются на отечность лица в области болевых ощущений, однако при объективном осмотре отечности не выявляют [40]. Подобные характеристики ПИЛБ сближают её с описаниями сенестопатий и сенесталгий [7].

Критерии ПИЛБ согласно МКГБ-2 [1, 9, 33, 63, 64] также указывают на неорганический генез ощущений. В частности, при обследовании больных рентгенологически и другими объективными исследованиями, не выявляются какие-либо патологические изменения в тканях, а применение местной анестезии не дает положительных результатов [15, 41]; объективное выпадение чувствительности и другие неврологические симптомы отсутствуют [1, 28, 46]; локализация боли не совпадает с областью иннервации ни одной из ветвей краниальных нервов [11, 52]; несмотря на то, что боль присутствует в течение всего или большей части дня, во время сна она не беспокоит пациентов, возобновляясь через некоторое время после пробуждения [43, 60].

В немногочисленных работах рассматриваются вопросы личностной предрасположенности к атипичной прозопалгии. Некоторые авторы в этой связи делают акцент на истерические черты пациентов [60]. Другие отмечают преобладание возбудимого и эмоционально неустойчивого типов личностных акцентуаций [1, 11, 62]. Некоторые исследователи отмечают интровертированность больных [2, 43]. Кроме того, в публикациях сообщается о высоком уровне личностной тревожности у пациентов с ПИЛБ и их склонности к фиксации на неприятных и болевых ощущениях [5, 11, 12, 27], а также избегающего поведения по типу «ухода в болезнь» [1, 11, 62].

Исходя из весьма противоречивых результатов исследований, R.J. Gatchel (1996) предполагает наличие только неспецифической взаимосвязи между личностными особенностями и хронической болью, но какого-либо устойчивого синдрома «болевого личностности» не выделяет [32].

Одна из главных характеристик ПИЛБ — коморбидность с гетерогенными психическими расстройствами [15, 60].

При хронических прозопалгиях психическую патологию выявляют у 60–80% пациентов [5, 35, 47, 57, 58, 61].

В 1985 году R.A.Remick и B.Blasberg представили результаты своих наблюдений, согласно которым аффективные расстройства верифицируют у 16% пациентов с атипичной лицевой болью, соматоформные — у 15%, психотические — у 6% [50]. J.Steiner и соавт. (2007) в анализе клинического случая рассматривают ПИЛБ как редкое проявление соматосенсорных галлюцинаций [56].

В последующих публикациях указывается на преобладание при ПИЛБ расстройств тревожного и депрессивного спектра [4, 47]. Так, депрессию описывают у 10–100% (большой депрессивный эпизод — у 1,5–52% пациентов, дистимия — у 25–48%, рекуррентное депрессивное расстройство — у 66%) [3, 11, 49], тревожные (генерализованное, паническое) расстройства — у 16–90% [12, 16, 18, 22, 27, 47, 57].

Кроме того, у большинства (до 95%) больных с атипичной прозопалгией обнаруживают симптомы соматоформных (синдром раздраженного кишечника, гипервентиляционный синдром, нейродермит, синдром предменструального напряжения, кожный зуд, дорсалгии, цефалгии) [25, 35, 40, 60] и соматовегетативных расстройств (колебания артериального давления (67,5%), склонностью к тахикардии (65%), ярко-красным стойким дермографизмом (53%), гипергидроз конечностей (54%)) [12].

Единичные исследования посвящены коморбидности ПИЛБ и шизофрении [43]. А.Б.Данилов (2012) отмечает, что ПИЛБ может развиваться у пациентов с шизофренией [5]. По данным М.Takenoshita и соавт. (2010) сенесто-ипохондрическая форма шизофрении выявляется у 2,7% пациентов с атипичной одонталгией [57].

При анализе литературных данных обращает на себя внимание отсутствие среди исследователей единого мнения о роли психических расстройств у пациентов с ПИЛБ.

С одной стороны, после описания феномена атипичной прозопалгии многие авторы причисляют её к психалгиям [17]. С.Feinmann и соавт. (1984), J.Linn и соавт. (2007) называют атипичную лицевую боль психогенной [24, 36]. T.Shamim высказывает предположение, что среди всех факторов, оказывающих влияние на развитие ПИЛБ, психическим расстройствам принадлежит решающее значение [51]. В.А.Карлов (2010) также рассматривает «лицевую психалгию» как одну из форм атипичных прозопалгий и определяет её как разновидность психогенной боли.

По мнению многих исследователей, аффективные расстройства играют важную предрасполагающую роль в патогенезе ПИЛБ, которая формируются в рамках маскированной депрессии [8, 24, 26, 35].

K.V.Slavin и соавт. (2007), а также М.Н.Дмитриев и Н.С.Дмитриева (2014) описывают ПИЛБ в рамках соматоформного болевого расстройства [6, 53].

С другой стороны, патологические процессы в области лица могут обуславливать развитие психических расстройств [7, 55], поэтому в ряде работ исследователи расценивают психические расстройства при атипичной лицевой боли, как последствия «жизни с болью» и указывают на формирование у пациентов «патологического поведения в болезни» (ограничительное поведение, социальная инвалидизация и т.д.) [4, 27, 32]. По данным А. Woda и соавт. (1999) пациентам свойственны ипохондрия и нозофобии, в особенности канцерофобия, которые, как считают авторы, определяют настойчивое желание больного проходить разнообразные, в том числе инвазивные, обследования [60]. По мнению А.М. Вейна и А.Б. Данилова (2004) настойчивое побуждение к новым или повторным исследованиям и вмешательствам определяется развитием синдрома Мюнхгаузена [2]. S.B. Graff-Radford и W.K. Solberg (1992), А.М. Hegarty и J.M. Zakrzewska (2011), А.Б. Данилов (2012) считают депрессию следствием атипичной одонталгии и расценивают её как реактивную [5, 33, 35].

Наконец, в интегративной модели формирования ПИЛБ описывается «порочный круг», в котором боль и депрессия усугубляют и видоизменяют друг друга [12], а также проводится параллель между звеньями патогенеза депрессии и хронической боли и указываются общие нейрохимические механизмы (недостаточность серотонинергических и норадренергических систем мозга) [18, 58].

Согласно суждению многих авторов, в отсутствие психотропных препаратов фармакотерапия зачастую оказывается малоэффективной, а хирургическое лечение неэффективно вовсе и в некоторых случаях даже усугубляет болевой синдром [1, 2, 15, 37, 53].

Учитывая рекурсивную взаимообусловленность боли и депрессии, в лечении хронических алгических синдромов лидирующие позиции занимают антидепрессанты. По разным оценкам применение антидепрессантов эффективно у 50–75% пациентов с прозопалгиями [14, 39]. В последние годы приоритетными в лечении хронической боли признаются тимолептики, обладающие серотонинергической активностью: полициклические и ингибиторы обратного захвата серотонина [1, 29, 31, 63]. В нескольких исследованиях демонстрируется более выраженный и продолжительный анальгетический эффект антидепрессантов, подавляющих обратный захват двух нейромедиаторов — серотонина и норадреналина [13, 22, 23, 31, 54].

Исследователи, рассматривающие депрессию как причину хронической идиопатической боли, ут-

верждают, что именно тимолептический эффект является важнейшим в купировании алгии [2, 38].

Другие авторы полагают, что противоболевой эффект антидепрессантов не зависит от их влияния на аффе́кт [41, 43].

В соответствии с отдельными публикациям антидепрессанты улучшают качество жизни пациентов с хронической болью за счет действия на аффе́кт, но мало влияют на выраженность самой боли [31].

Соответственно, высказываются противоречивые мнения и относительно эффективных и достаточных доз антидепрессантов у пациентов с ПИЛБ. Одни авторы полагают, что суточные дозы и длительность приема антидепрессантов не должны отличаться от рекомендуемых в психиатрической практике [19, 20]. Другие утверждают, что клинический анальгетический эффект наступает раньше и при меньших дозах, чем антидепрессивный [31, 39].

В связи с этими противоречиями, диапазон предлагаемых для терапии ПИЛБ дозировок антидепрессантов довольно широк, и эффективную дозу препарата предлагается подбирать индивидуально.

В литературе представлена информация о целесообразности присоединения анксиолитиков (бензодиазепины) к терапии ПИЛБ [7, 8, 12]. При этом одни авторы обосновывают свои рекомендации, признавая участие тревоги в механизмах хронизации боли [12]. Другие подчеркивают роль анксиолитической терапии в улучшении качества жизни за счет уменьшения вторичной по отношению к боли тревоги и связанных с ней расстройств сна и напряжения лицевой мускулатуры [7]. Помимо этого, по мнению некоторых авторов, анксиолитики способны потенцировать анальгетическое действие нестероидных противовоспалительных средств, поэтому более выраженный противоболевой эффект достигается при комбинации этих двух групп препаратов [8, 12, 37].

При наличии ассоциированных с болевым синдромом ипохондрических расстройств отдельные авторы рекомендуют применение нейролептиков [2, 56]. По мнению В.А. Карлова (2010) комбинация антидепрессантов с антипсихотиками (галоперидол, тиоридазин и др.) позволяет достичь хороших результатов в лечении лицевых психалгий [7]. В исследованиях показана эффективность терапии атипичной одонталгии нейролептиками фенотиазинового ряда в сочетании с антидепрессантами [13, 43]. М.Ю. Максимова и соавт. (2012) рекомендуют применять нестероидные противовоспалительные препараты в комбинации с нейролептиками для усиления и продления анальгетического эффекта в терапии ПИЛБ [8].

Также в публикациях рекомендуется назначать при ПИЛБ комбинированную терапию антидепрессантами и нормотимиками (антиконвульсантами) [1, 15, 48]. При этом согласно результатам современных исследований, использование нормотимиков с противоболевым действием (карбамазепин, габапентин, прегабалин, ламотриджин) в качестве монотерапии при ПИЛБ малоэффективно [13].

Значимое место в лечении хронической прозопалгии отводится психотерапии, направленной на разубеждение в наличии тяжелого заболевания, коррекцию искаженного образа своей болезни, выстраивание адекватной стратегии преодоления боли, а также на разрешение психотравмирующих ситуаций, способствующих возникновению или усилению боли [7]. При этом когнитивно-поведенческая терапия, релаксационные методики и гипноз при ПИЛБ демонстрируют наилучшие результаты на фоне применения антидепрессантов и анксиолитических средств [1, 2, 63].

Согласно рекомендациям В.А. Карлова (2010) при терапии прозопалгий уместно применение ноотропных препаратов с ГАМКергической активностью (ноотропил, оксibuтират натрия, пантогам и др.) [7].

Обсуждение

Исходя из представленных в литературе данных и собственного клинического опыта, можно заключить, что атипичная прозопалгия является важной медицинской и социальной проблемой, обусловленной психосоматическим характером болевых ощущений. Личностные и психопатологические факторы играют важную роль в развитии прозопалгии. Однако представления о роли патохарактерологических расстройств и психической патологии в формировании ПИЛБ у исследователей зачастую противоположны.

Более точному пониманию взаимосвязи между личностью, психической патологией и ПИЛБ препятствует ряд факторов.

Во-первых, отсутствует единая полноценная стратегия обследования пациентов. Большинство исследований ПИЛБ выполнены интернистами (неврологи, стоматологи, челюстно-лицевые хирурги) или психологически ориентированными авторами, без участия психиатра. В качестве основных диагностических методик для определения патохарактерологических и психопатологических расстройств в этих исследованиях используются скрининговые психометрические шкалы и опросники без учета клинико-психопатологического обследования.

Во-вторых, практически отсутствуют целенаправленные исследования по изучению патохарактеро-

логических особенностей, а также психических расстройств пациентов с ПИЛБ, способствующих формированию именно прозопалгии. Ни одна теория о роли психической патологии при ПИЛБ не является общепринятой, и среди исследователей нет единого мнения относительно характера взаимодействия и причинно-следственных отношений алгических ощущений и психопатологических расстройств. Тем не менее, как отмечено выше, большинство исследований сосредоточено на связи атипичной прозопалгии с депрессией и тревогой.

В-третьих, представляется необходимым проверка гипотезы о возможности независимого друг от друга развития боли и депрессии/тревоги [2], т.к. по некоторым данным у многих пациентов с хронической болью аффективные и тревожные расстройства имеют место ещё до её появления [47].

В-четвертых, практически отсутствуют репрезентативные данные об эффективности дифференцированной психофармакотерапии ПИЛБ с применением современных антидепрессантов, анксиолитиков и антипсихотиков.

Заключение

В связи с отсутствием согласованных и верифицированных представлений об этиологии и патогенезе ПИЛБ рассматривается как полиэтиологический синдром, обусловленный психопатологическими, миогенными или ятрогенными факторами. С учетом многочисленных данных о коморбидности с гетерогенной психической патологией для диагностики и лечения ПИЛБ следует рекомендовать мультидисциплинарный подход с обязательной консультацией пациента у психиатра или психотерапевта [1, 48]. Признанное влияние психической патологии как на поддержание и усиление болевых ощущений, так и на качество жизни пациентов, обуславливает дальнейшее изучение роли личностных и психопатологических расстройств в развитии и динамике атипичной прозопалгии в аспекте разработки дифференцированной психофармакотерапии и поддерживающей психотерапии.



Список литературы:

1. Азимова Ю.Э., Сергеев А.В., Табеева Г.Р. Персистирующая идиопатическая лицевая боль. Российский журнал боли. 2011; 3-4: 3-7.
2. Вейн А.М., Данилов А.Б. Болевые синдромы в неврологической практике. МЕДпресс-информ. Москва. 2001; 368.
3. Вознесенская Т.Г., Вейн А.М. Хроническая боль и депрессия. Психиатрия и психофармакология. 2000; 1: 4-7.
4. Данилов А.Б., Голубев В.Л. О концептуальной модели перехода острой боли в хроническую. РМЖ (Спец. вып. «Болевой синдром»). 2009: 11-14.
5. Данилов А.Б. Атипичная лицевая боль. Материалы научно-практической конференции. Нейростоматология: вчера, сегодня, завтра. 2012: 114-115.
6. Дмитриев М.Н., Дмитриева Н.С. Алгоритм дифференциальной диагностики патологических ощущений. Российский журнал боли. 2011; 2: 21-22.
7. Карлов В.А. Лицевая боль. Лекция. Журнал неврологии и психиатрии. 2010; 5: 90-100.
8. Максимова М.Ю., Суанова Е.Т., Синева Н.А., Водопьянов Н.П. Диагностические аспекты персистирующей идиопатической лицевой боли. Материалы научно-практической конференции «Нейростоматология: вчера, сегодня, завтра». 2012; 1: 39-57.
9. Международная классификация головной боли 2-ое издание (полная русскоязычная версия). 2006; 380.
10. Орлова О.Р., Мингазова Л.Р., Филатова Е.Г. Лицевые боли. Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Головная боль — актуальная междисциплинарная проблема». Смоленск. 2009; 81-114.
11. Суанова Е.Т. Клинические и электрофизиологические аспекты атипичной лицевой боли. Диссер. канд. мед. наук. Москва. 2013.
12. Шаров М.Н., Фищенко О.Н. Современные стратегии терапии атипичных лицевых болей. Эффективная фармакотерапия. Клинические исследования. 2013; 32: 12-16.
13. Abiko Y., Matsuoka H., Chiba I., Toyofuku A. Current evidence on atypical odontalgia: diagnosis and clinical management. Int J Dent. 2012; 2012: 518548.
14. Adelman L.C., Adelman J.U., Von Seggern R., Mannix L.K. Venlafaxine extended release (XR) for the prophylaxis of migraine and tension-type headache: a retrospective study in a clinical setting. Headache. 2000; 40: 572-580.
15. Agostoni E., Frigerio R., Santoro P. Atypical facial pain: clinical considerations and differential diagnosis. Neurol Sci. 2005; 26(2): 71-74.
16. Asmundson G.J., Jacobson S.J., Allerdings M.D., Norton G.R. Social phobia in disabled workers with chronic musculoskeletal pain. Behavior Research and Therapy. 1996; 34: 939-943.
17. Baile W.F., Myers D. Psychological and behavioral dynamics in chronic atypical facial pain. Anesthesia progress. Anesth Prog. 1986; 33(5): 252-257.
18. Bair M.J., Robinson R.L., Katon W., Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. Arch. Intern. Med. 2003; 163(20): 2433-2445.
19. Brannan S.K., Mallinckrodt C.H., Brown E.B., Wohlreich M.M., Watkin J.G., Schatzberg A.F. Duloxetine 60 mg once-daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder. J. Psychiatr. Res. 2005; 39(1): 43-53.
20. Briley M. Clinical experience with dual action antidepressants in different chronic pain syndromes. Hum Psychopharmacol. 2004; 9(1): 21-25.
21. Clark G.T. Persistent orodental pain, atypical odontalgia, and phantom tooth pain: When are they neuropathic disorders? Journal of the California Dental Association. — 2006; 34: 599-609.
22. Cobo-Realpe B.L., Alba-Delgado C., Bravo L., Mico J.A., Berrocoso E. Antidepressant drugs and pain. Effects of Antidepressants. 2012; 1: 144-162.
23. Evans R.W. Persistent idiopathic facial pain. Headache. 2006; 46: 1298-1300.

24. Feinmann C., Harris M., Cawley R. Psychogenic facial pain: presentation and treatment. Br. Med. J. 1984; 288: 436-438.
25. Feinmann C. Idiopathic orofacial pain: a multidisciplinary problem. The contribution of psychiatry and medicine to diagnosis and management. Pain — An update review. ISAP press. 1996: 397-402.
26. Fields H. Depression and pain: a neurobiological model. Neuropsychol. Behav. Ther. 1991; 4: 83-92.
27. Fishbain D.A., Cutler R., Rosomoff H.L., Rosomoff R.S. Chronic pain-associated depression: antecedent or consequence of chronic pain? A review. Clin. J. Pain. 1997; 13: 116-137.
28. Forssell H., Tenovuo O., Silvoniemi P., Jääskeläinen S.K. Differences and similarities between atypical facial pain and trigeminal neuropathic pain. Neurology. 2007; 69: 1451-1459.
29. Forssell H., Tasmuth T., Tenovuo O., Hampf G., Kalso E. Venlafaxine in the treatment of atypical facial pain: a randomized controlled trial. J. Orofac. Pain. 2004; 18(2): 131-137.
30. Galeotti F. Neurophysiological assessment of craniofacial pain. J. Headache Pain. 2006; 7(2): 61-69.
31. Ganzberg S. Pain management part II: pharmacologic management of chronic orofacial pain. Anesth. Prog. 2010; 57: 114-119.
32. Gatchel R.J. Psychological disorders and chronic pain: Cause- and effect relationships. Gatchel R.J. and Turk D.C. (Eds.). Psychological approaches to pain management: A practitioner's handbook. 1996: 33-52.
33. Graff-Radford S.B., Solberg W.K. Atypical odontalgia. J. Craniomandib. Disord. Oral Facial Pain. 1992; 6: 260-265.
34. Hagelberg N., Forssell H., Aalto S., Rinne J.O., Scheininc H., Taiminen T., Nagrenc K., Eskola O., Jääskeläinen S.K. Altered dopamine D2 receptor binding in atypical facial pain. Pain. 2003; 106: 43-48.
35. Hegarty A.M., Zakrzewska J.M. Differential diagnosis for orofacial pain, including sinusitis, TMD, trigeminal neuralgia. J Dental Update (Oral Medicine). 2011; 38(6): 396-406.
36. Linn J., Trantor I., Teo N., Thanigaivel R., Goss A.N. The differential diagnosis of toothache from other orofacial pains in clinical practice. Australian Dental Journal Endodontic Supplement. 2007; 52: 100-104.
37. List T., Axelsson S., Leijon G. Pharmacologic interventions in the treatment of temporomandibular disorders, atypical facial pain, and burning mouth syndrome. A qualitative systematic review. Journal of orofacial. pain. 2003; 17(4): 301-310.
38. Loeser J.D., Turk D.C. Multidisciplinary Pain Management. Bonica's management of pain. 2001; 3: 2069-2079.
39. Lynch M.E. Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials. J Psychiatry Neurosci. 2001; 26(1): 30-36.
40. Madland G., Feinmann C. Chronic facial pain: a multidisciplinary problem. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001; 71: 716-719.
41. Madland G., Newton-John T., Feinmann C. Chronic idiopathic orofacial pain: What is the evidence base? British Dental Journal. 2001; 191: 22-24.
42. Maier C., Hoffmeister B. Management and treatment of patients with atypical facial pain. Dtsch. Zahnärztl. Z. 1989; 44: 977-983.
43. Melis M., Lobo S.L., Ceneviz C., Zawawi K., Al-Badawi E., Maloney G., Mehta N. Atypical odontalgia: a review of the literature. Headache. 2003; 43(10): 1060-1074.
44. Merskey H., Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 1994; 222.
45. Mueller D., Yoon M.S., Obermann M., Poitz F., Hansen N., Slomke M.A., Dommès P., Gizewski E.R., Diener H.C., Katsarava Z. Prevalence of trigeminal neuralgia and persistent idiopathic facial pain: a population-based study. Cephalalgia. 2011; 31(15): 1542-8.
46. Pfaffenrath V., Rath M., Pöhlmann W., Keeser W. Atypical facial pain — application of the IHS criteria in a clinical sample. Cephalalgia. 1993; 13(12): 84-88.
47. Polatin P.B., Kinney R.K., Gatchel R.J., Lillo E., Mayer T.G. Psychiatric illness and chronic low back pain. Spine. 1993; 18: 66-71.
48. Ram S., Teruel A., Kumar S. K. S., Clark G. Clinical characteristics and diagnosis of atypical odontalgia: implications for dentists. Journal of the American Dental Association. 2009; 140(2): 223-228.
49. Rees R. T., Harris M. Atypical odontalgia. British Journal of Oral Surgery. 1979; 16(3): 212-218.
50. Remick R.A., Blasberg B. Psychiatric aspects of atypical facial pain. J. Can. Dent. Assoc. 1985; 51: 913-916.
51. Shamim T. The psychosomatic disorders pertaining to dental practice with revised working type classification. Korean J. Pain. — 2014; 27(1): 16-22.
52. Siccoli M.M., Bassetti C.L., Sándor P.S. Facial pain: clinical differential diagnosis. Lancet Neurol. 2006; 5: 257-267.
53. Slavin K.V., Nersesyan H., Colpan M.E., Munawar N. Current algorithm for the surgical treatment of facial pain. J Head and face medicine. 2007; 3(30): 1-8.
54. Smith D., Dempster C., Glanville J. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. Br J Psychiat. 2002; 180: 396-404.
55. Smith D.P., Pilling L.F., Pearson J.S., Rushton J.G., Goldstein N.P., Gibilisco J.A. A psychiatric study of atypical facial pain. Canad. Med. Ass. J. 1969; 100: 286-291.
56. Steiner J., Bogerts B., Hoffmeyer D., Brinkers M. Zönästhesien als eine seltene Differenzialdiagnose zum anhaltenden idiopathischen Gesichtsschmerz. Der Nervenarzt. 2007; 78: 198-201.
57. Takenoshita M., Sato T., Kato Y., Katagiri A., Yoshikawa T., Sato Y., Matsushima E., Sasaki Y., Toyofuku A. Psychiatric diagnoses in patients with burning mouth syndrome and atypical odontalgia referred from psychiatric to dental facilities. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2010; 6: 699-705.
58. Tyrer S.P. Psychiatric Assessment of Chronic Pain. Brit. J. Psychiat. 1992; 160: 733-741.
59. Wirz S., Ellerkmann R.K., Buecheler M., et al. Management of chronic orofacial pain: a survey of general dentists in german university hospitals. Pain Med. 2010; 11: 416-424.
60. Woda A., Pionchon P. A unified concept of idiopathic orofacial pain: clinical features. J. Orofac. Pain. — 1999; 13: 172-195.
61. Zakrzewska J.M. Facial pain: neurological and non-neurological. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2002; 72(2): 27-32.
62. Zakrzewska J.M. Orofacial pain. Oxford University Press. New York. 2009; 196.
63. Zakrzewska J.M. Facial pain. Evidence-Based Chronic Pain Management. 2010: 134-150.
64. Zebenholzer K., Wober C., Vigl M., Wessely P., Wober-Bingol C. Facial pain in a neurological tertiary care centre — evaluation of the International Classification of Headache Disorders. Cephalalgia. 2005; 25: 689-699.

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



Уважаемые коллеги!

КАФЕДРА ПСИХИАТРИИ, ПСИХОТЕРАПИИ И ПСИХОСОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ
Факультета повышения квалификации медицинских работников
Медицинского института РУДН

29 октября 2015 года, 11.00 – 17.00

Приглашает Вас принять участие в научно-практической конференции
для неврологов, терапевтов, психиатров, психотерапевтов и врачей общей практики:

**«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПСИХИАТРИИ: СОВРЕМЕННЫЕ МОДЕЛИ
И МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ»**

Место проведения:

г. Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28. Поликлиника № 1 УДП РФ, конференц-зал

Тематики докладов:

- ✓ Государственная и частная модели организации психиатрической помощи
- ✓ Аффективные расстройства
- ✓ Тревожные расстройства
- ✓ Когнитивные нарушения
- ✓ Шизофрения и расстройства шизофренического спектра
- ✓ Расстройства личности
- ✓ психосоматические расстройства
- ✓ Психические расстройства детского и подросткового возраста
- ✓ психические расстройства пациентов пожилого возраста
- ✓ Психофармакотерапия
- ✓ Оценка эффективности различных форм оказания медицинской помощи психическим больным в условиях деинституализации психиатрических служб

По окончании конференции всем участникам выдается официальное

“СВИДЕТЕЛЬСТВО ОБ УЧАСТИИ”

установленного образца с указанием темы конференции
и количества академических часов.



Технический организатор мероприятия —
журнал «Архивъ внутренней медицины»

В.С. Хазов*

ГБУЗ ВО ГКБ № 5 г. Владимир

ОСТРОСЮЖЕТНЫЙ ВЗГЛЯД НА НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ФИЗИОЛОГИИ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В СВЕТЕ СИСТЕМНОГО АНАЛИЗА

Резюме

В предлагаемой работе автор в очередной раз использует преимущества метода системного анализа в исследовании глубинной сути ИБС. Разрушаются старые взгляды на базовые основы этой болезни. В совершенно ином виде предстали энергетика сердца и структура одиночного сердечного сокращения. Перевернулись представления о значимости систолы и диастолы. Все эти сведения пока что, как нам кажется, значительно усложняют понимание этиологии и патогенеза ИБС. Но поступательное движение вперед в деле изучения этой болезни продолжается.

Ключевые слова: систола, диастола, одиночный сердечный цикл, функциональная система (ФС), системный анализ.

Abstract

In this paper, the author once again takes advantage of the method of system analysis in the study of the deep essence of CHD. Destroy the old views on the basic foundations of this disease. In a completely different form of energy brought heart and structure of a single heartbeat. Redefined the significance of systole and diastole. All this information yet, we believe, significantly complicate the understanding of the etiology and pathogenesis of coronary artery disease. But steady progress in the study of this disease continues.

Key words: systole, diastole, a single cardiac cycle, functional system (FS), system analysis.

ИБС — ишемическая болезнь сердца, КАС — клиничко-анатомические сопоставления, ОСЦ — одиночный сердечный цикл, ОФ — окислительное фосфорилирование, ПД — потенциал действия, ФС — функциональная система

Одной из важнейших проблем современной клинической медицины является крайне высокая заболеваемость и смертность от ишемической болезни сердца (ИБС). Несмотря на более чем столетнюю историю изучения и борьбы с ней, агрессивность этой болезни во всем мире продолжает расти. Данный факт дает основание обоснованно предполагать, что наши представления о причине и механизме развития ИБС нуждаются в кардинальной ревизии. Изучение этого вопроса показало, что атеросклеротическая окклюзионная коронарогенная концепция ИБС, созданная на базе метода клиничко-анатомических сопоставлений (КАС), принципиально не может расшифровать истинную суть этой болезни. [16, 17, 18, 19]. Выяснилось, что метод КАС и все концепции, выстроенные на его основе, недопустимо механистичны. Эта механистичность породила большое количество неразрешимых вопросов. Поиск ответов на них вывел общую патологию на теорию функциональной системы (ФС) академика П.К. Анохина. Как это произошло? Общая патология пришла к заключению, что для поддержания нормальной жизнедеятельности организма, кото-

рая чрезвычайно динамична, необходимо существование безукоризненно действующей сигнализации, в каждое мгновение информирующей центральные и периферические регуляторные устройства о любых изменениях, угрожающих гомеостазу. Постоянная прямая и обратная связь требуется и для работы корректирующих механизмов, блокирующих саму возможность отклонения базовых констант внутренней среды или быстрее их восстановления. Для этих целей эволюция создала нервную систему с ее сложным и весьма разнообразным рецепторным аппаратом. С тех пор любые внешние и внутренние воздействия осуществляются не непосредственно на ту или иную ткань, а всегда через определенные рецепторы клеток [1, 14]. Современная физиология рассматривает взаимодействие систем организма со средой следующим образом. Внешние или внутренние факторы через соответствующие рецепторы вызывают возбуждение периферических и центральных регуляторных аппаратов. В них происходит всесторонняя оценка угрозы для гомеостаза и на регулирующие устройства поступает соответствующий сигнал к действию, ни-

*Контакты. E-mail: vladhasov@rambler.ru Телефон: (910)777-40-48

велирующему возможную опасность. Если все узлы или сегменты воспринимающего внешние сигналы комплекса работают адекватно, возмущающие факторы трансформируются в физиологические процессы. Так происходит нормальный обмен организма с внешней средой веществом и энергией. Если в цепи взаимодействия происходит сбой, формируется патологический процесс. Теория ФС академика П.К. Анохина полностью выявила ту стандартную цепочку событий, которая универсально образуется при взаимодействии систем организма с факторами среды, поэтому на нее и было обращено пристальное внимание исследователей. Продолжение развития теории ФС и адаптации ее к конкретной науке и практике позволило приоткрыть завесу тайны на происхождение ИБС, на ее реальную этиологию и основное, базовое звено патогенеза [18, 19, 20, 21]. Эта работа по изучению истинной сути ИБС, можно сказать, только началась. Появилась настоятельная потребность разобраться во многих очень важных вопросах с позиций теории ФС. Одним из таких кардинальных вопросов является вопрос о структуре энергетического баланса сердца и реальной характеристике его диастолы и систолы. С системных позиций важнейшим интегральным показателем жизнедеятельности сердца выступает строго определенный уровень энергии, имеющейся в этом органе, всегда достаточный для его оптимального существования в любой период времени. Падение концентрации макроэргов ниже данного уровня вначале сопровождается функциональными нарушениями работы сердца. При дальнейшем снижении энергообеспечения начинается разрушение кардиомиоцита. Этот необходимый уровень энергетики стал системообразующим фактором ФС сердца, т.е. получил эволюционную, максимальную защиту от потенциально агрессивных факторов внешней и внутренней среды. В ФС сердца входят многие элементы, в том числе пока не выявленные, неизвестные. К наиболее важным известным относятся кровообращение миокарда и энергоемкие его функции, такие как инотропная, лузитропная и хронотропная. Устойчивый энергетический гомеостаз миокарда поддерживается высокодинамичным взаимодействием кровообращения сердца, как основы энергопродуцирующей системы и энергопотребительскими функциями. Кровообращение сердца уникально. На 1 мм^2 поперечного сечения миокарда взрослого человека находится более 3300 капилляров (Jennings R., 1964) [9]. И.В. Давыдовский (1961) указывал на мощность и высокую динамичность сердечного кровообращения, на быстрый рост, при необходимости, новых сосудов, на развитую систему коллатералей и анастомозов. Даже перевязка «артерии внезапной смерти» (передней нисходящей ветви левой коронарной артерии), писал он, зачастую протекает без особых последствий [4]. Еще одним надежным механизмом удержания необходимого уровня энергетики серд-

ца, действующим практически мгновенно, является экстренное снижение потребления энергии. Этот феномен экспериментально зафиксировал проф. Г.И. Косицкий с сотрудниками (1973, 1975). Данный факт подтверждается примерами медикаментозной терапии. Так, нитроглицерин с давних времен является наиболее эффективным средством для купирования приступов стенокардии. Однако Gorlin R.J. et al. (1959) опытным путем доказали, что нитроглицерин, принятый через рот, приводит не к улучшению, а к уменьшению коронарного кровотока с 82 до 69 мл на 100 гр. в минуту. Но и потребление кислорода миокардом падало с 9 до 7,5 мл на 100 гр. в минуту. Работа сердца уменьшалась и сразу же прекращался сердечный приступ [6]. Еще более демонстративны возможности экстренного восстановления энергопотенциала кардиомиоцитов при включении механизма гибернации миокарда. При резком снижении коронарной перфузии по каким-либо причинам заинтересованный миокард вообще прекращает сокращаться, а значит, и тратить энергию. В этих кардиомиоцитах сократительный аппарат остается в полностью сохранном состоянии. Концентрация макроэргов тоже достаточна для поддержания такого уровня жизнедеятельности. Гибернированный миокард не теряет способности к сокращению [8, 22]. Пока миокард «отдыхает», активизируются процессы восстановления его кровоснабжения. Когда кровоток восстановится, механизм гибернации будет блокирован. Таким образом, становится ясно, что энергетический потенциал миокарда действительно серьезно защищен и в норме развитие каких-либо клинических форм ИБС невозможно. Энергетический гомеостаз находится в прямой и непосредственной зависимости от одиночного сердечного цикла (ОСЦ) и механизмов превращения его в сердечный ритм. Понятно, что критический энергодефицит в кардиомиоците, являющийся патофизиологической основой ИБС, может сформироваться лишь при суммации нарушений энергобаланса одиночных сердечных циклов, усугубленных неадекватным сердечным ритмом. Таким образом, перед исследователями встала первоочередная задача выяснить структуру ОСЦ, детально разобраться в нюансах распределения получаемой в сердце энергии. Объективное и беспристрастное решение этой задачи позволит значительно приблизиться к пониманию истинной сути главной болезни человечества, какой называют ИБС в настоящее время.

Известно, что ОСЦ состоит из систолы и диастолы. Вопрос, в какую фазу ОСЦ идет основной расход энергии, в клинической медицине, в виду своей очевидности, даже не ставится. Это, конечно же, систола. Подсчитано, что около 70% вырабатываемой кардиомиоцитом энергии идет на сократительный акт, 20% энергии тратится на возбуждение миокарда и электромеханическое сопряжение, и около 10%

расходуется на ресинтез макромолекул и ультраструктур, повреждающихся в процессе сокращения [3]. Однако эта официальная точка зрения, на основе которой рассчитываются все показатели работы, мощности, уровня поглощения кислорода, контрактильности миокарда и мн. др., стала подвергаться сомнению. Все началось с того, что в первой половине XX века выдающийся биолог Э.С. Бауэр доказал, что важнейшей особенностью живых систем является их постоянное стремление к состоянию неравновесности, т.е. стремление всю получаемую в результате метаболизма энергию использовать против действия второго закона термодинамики. Всю без остатка энергию направлять против установления равновесия с окружающей средой, означающего смерть. Из этого принципа устойчивого неравновесия Э. Бауэр вывел все свойства живых организмов — обмен веществ, раздражимость, деление клеток, рост и старение и др. [24]. Этот ученый обратил внимание, что существеннейшей качественной чертой живых систем, благодаря постоянной работе против состояния равновесия, является то, что источником для производимой ими работы служит не тепловая или химическая, или еще какая энергия, а энергия структурная. Эта структурная энергия, в отличие от всех остальных ее видов, присуща только живым системам. Проф. И.А. Аршавский уточнил, что основной функцией, например, нейронов является генерация потенциалов действия (ПД). Это обеспечивается созданием определенного уровня поляризации их клеточных мембран, т.е. неравновесности концентраций ионов K^+ и Na^+ внутри и вне клетки. Именно на данный процесс, а не на генерацию ПД, затрачивается основная энергия клетки. Ведущей функцией мышечных клеток выступает их сократительная активность, обеспечиваемая соответствующей структурой. Она выражается в создании т.н. «расслабления», т.е. специфической формы актомиозинового комплекса, готового к сократительной деформации. На это и расходуется основная часть энергии клетки. Для того, чтобы такая клетка сократилась, необходимо, образно говоря, лишь «отбросить крючок». Эту точку зрения, как считает проф. И.А. Аршавский, подтверждают эксперименты А. Хилла по биомеханике сердечной мышцы, который обнаружил, что теплообразование при сокращении сердца существенно меньше, чем при восстановлении его первоначальной формы [2]. Дополнительную ясность в эту проблему внесли эксперименты проф. В.А. Фролова с соавт. (1984). Применяв метод экстренной заморозки сердца в различные периоды сердечного цикла, эти ученые выяснили, что в период электромеханической систолы происходит торможение процессов окислительного фосфорилирования (ОФ) и активация гликолиза. Во время электромеханической диастолы, наоборот, активируется процесс ОФ и блокируется гликолиз. Как это может быть интерпретировано? Надо помнить, что в миокарде запас

энергии в форме основных ее аккумуляторов — макроэргов АТФ и КФ отсутствует, и это требует постоянного их восполнения по мере использования энергии [3]. В момент наивысшей потребности в энергии активируется механизм наиболее эффективного ее производства — окислительного фосфорилирования (ОФ). И это оказалась диастола. Процесс гликолиза за ненадобностью в данную фазу тормозится. Энергия клетки расходуется на установку, построение актомиозиновых мостиков, активно растягивающих миокард. Этот процесс и создает структурную энергию. Далее, в период электрической систолы, длящейся от конца электрической диастолы до начала сокращения миокарда желудочков, по классификации проф. В.А. Карпмана (1962) в фазу асинхронного сокращения, когда сердце находится в состоянии механического покоя, проф. В.А. Фролов с соавт. (1984) обнаружили значительное снижение концентрации АТФ и КФ [15]. Куда пошла эта энергия, если внешняя двигательная работа не совершалась? Считается, что эта энергия обеспечивает электромеханическое сопряжение и на него расходуется до 20% всей имеющейся энергии [3]. В это время сердце подготавливается к организованному «отбрасыванию крючка» по И.А. Аршавскому, т.е. упорядоченному сокращению. Само сокращение идет свободно, «по инерции», под влиянием структурной энергии, произведенной в фазе диастолы. Таким образом, лузитропный эффект, это истинный, активный внутренний инотропный эффект, а то, что сейчас называют инотропным эффектом, является внешним энергопассивным действием. В доказательство сказанному может служить общеизвестный факт, что в определенных условиях, например при симпатикотонии, фиксируют значительное увеличение потребления кислорода миокардом без параллельного пропорционального увеличения работы сердца. Иногда наблюдается даже уменьшение работы этого органа при заметном увеличении потребления им кислорода [13]. Однако известно, что сократительная деятельность сердечной мышцы линейно связана со скоростью поглощения миокардом кислорода (Orie L., 1974; Lee S. et al., 1976) [3]. Установлено, что в здоровом сердце имеется прямо пропорциональная зависимость между механической работой сердца и скоростью потребления миокардом кислорода (Fleckenstein, 1974; Б.А. Константинов с соавт., 1986). Такая внешне непонятная ситуация происходит потому, что потребление кислорода и накопление структурной энергии со всеми проблемами в данном процессе идет в диастолу, а результат этой деятельности в виде определенной механической работы проявляется в систолу. И при нарушении активности лузитропного, накопительного акта, внешний инотропный выход может не соответствовать затратам энергии на его создание. Выяснилось, что диастолическая дисфункция при большинстве заболеваний сердца выявляется раньше наруше-

ний систолической функции левого желудочка [23]. Проф. Б.А. Константинов с соавт. (1989) на собаках показали, что начиная с третьей секунды после перевязки коронарной артерии, они отмечали усугубляющиеся с течением времени изменения диастолы. Лишь к концу первой минуты диастолические нарушения стали дополняться систолическими [5]. Как уже упоминалось, в период электромеханической систолы осуществляется торможение ОФ и активизация гликолиза [15]. Роль гликолиза в метаболизме миокарда чрезвычайно велика. Кроме определенной порции энергии, он производит продукты обмена, незаменимые для энергосинтеза и пластического обеспечения сердечной мышцы. Образующиеся в ходе гликолиза пировиноградная и молочная кислоты являются важнейшими компонентами цикла Кребса, что делает сердце в значительной степени независимым от поступления веществ для окисления извне.

Так весьма интригующе зазвучали сведения, диаметрально изменяющие современные, прочно устоявшиеся представления об основах механики и энергетики сердечного цикла. Приведем еще факты, подтверждающие справедливость нового видения основ сердечной деятельности. При остром ишемическом повреждении миокарда практически всегда выявляют гиперсокращение, контрактуру миофибрилл. Улучшение перфузии ишемизированного участка при его реваскуляризации уменьшает степень контрактурных повреждений или вообще ликвидирует их [11]. Значит патологическое гиперсокращение — признак гипоксии кардиомиоцитов, когда структурной энергии хватает на сократительный акт, а для возвращения сократительного аппарата в исходное состояние энергии уже нет. Аналогичным примером гиперсокращения мышечных клеток при гипо-, а затем и анэргии может служить трупное окоченение. Его отождествляют с любыми контрактурными изменениями при ишемии мышечной ткани, когда нарушается ресинтез АТФ [10]. Вернемся вновь к работе проф. В.А. Фролова с соавт. (1981). Эти ученые пришли к заключению, что для того, чтобы полноценно, всесторонне и одновременно оценить изменения функции, метаболизма и структуры миокарда на протяжении одиночного сердечного сокращения, необходимо найти какую-то интегральную величину, объективно отражающую все стороны деятельности сердца. И такой величиной, по мнению данных исследователей, является лабильность миокарда. Лабильность определяют как меру работоспособности органа, как показатель готовности сердечной мышцы к выполнению ею гемодинамической функции в строгом соответствии с потребностями организма, как возбудимость миокарда. При изучении лабильности интактного сердца проф. В.А. Фролов с соавт. (1981) обнаружили, что в период диастолы пороги возбудимости являются наиболее низкими и стабильны-

ми. Следовательно, делают вывод авторы, низкие и стабильные пороги возбудимости свидетельствуют о том, что кардиальные структуры одновременно и с достаточной силой включаются в сократительный акт, что позволяет сердцу в этот период оптимально выполнять свою работу [15]. Отвечая на вопрос, что лежит в основе изменения лабильности относительно фаз его циклической деятельности, эти ученые выяснили, что к концу диастолы концентрация макроэргов в сердце является наиболее высокой, а в период систолы — наиболее низкой. Интерпретируя эти интересные факты, можно сделать вывод, что высокая лабильность миокарда, т.е. максимальная способность к выполнению необходимой работы, формируется в период наиболее эффективного синтеза и расходования энергии, в период диастолы. А в период систолы лабильность миокарда сводится к нулю [15 стр.108–109], т.к. в этот период энергия сердцу не нужна, сокращение выполняется совершенно пассивно, за счет накопленной структурной энергии. Отсюда следует однозначный вывод, что воздействовать на сократительную способность сердца можно только в период диастолы, к примеру, увеличивая уровень структурной энергии за счет повышения концентрации актомиозиновых мостиков. Ситуацию можно сравнить с луком и стрелой. Пока натягивается тетива, стреле можно «заказать» силу полета в широком диапазоне. Когда стрела полетела — воздействовать на нее уже невозможно. Напрашивается прямая аналогия с периодами диастолы и систолы. Важные данные, подтверждающие основной расход энергии в диастолу, получены при изучении динамики концентрации свободных ионов кальция в сердечном цикле. Ранее было известно, что сокращение сердечной мышцы начинается с повышения концентрации ионов кальция внутри клетки. Ионы кальция связываются с тропонином миофибрилл, снимая репрессию актомиозинового комплекса и инициируют сокращение. Обратный переход кальция в саркоплазматический ретикулум обуславливает расслабление сердца [7, 8, 12]. Кальций играет ключевую роль в процессах ОФ и максимально активизирует энергетический метаболизм при сокращении (Сакс В.А., Розенштраух Л.В., 1977). Следовательно, делался правильный вывод, максимальная концентрация свободного кальция в саркоплазме связана с максимальным расходом и синтезом энергии в клетке, т.е. с систолой. Однако, в экспериментах J.P.Morgan и J.R.Blinks (1982) с экворином, способным «высвечивать» Ca^{2+} в клетках, впервые удалось разрушить представление о вышеописанной кинетике концентрации внутриклеточного кальция. Кстати, за открытие эквориона и других флуоресцирующих белков, позволяющих проследить динамику различных веществ в живой клетке, в 2008 году была присуждена Нобелевская премия. Оказалось, что максимум концентрации свободного внутриклеточного кальция наблюдается в диастолу. А на вершине периода изометрического напряже-

ния она близка к нулю. Такая картина была найдена в клетках рабочего миокарда различных млекопитающих и амфибий (D.G. Allen, S. Kurihara, 1987) [7]. Все вышеобозначенные сведения убедительно доказывают, что не систола, а диастола является основным потребителем производимой сердцем энергии. Эта точка зрения подтверждается и зарубежными исследователями [25].

Заключение

Таким образом, приведенные экспериментальные данные показывают, что во время диастолы метаболическая энергия кардиомиоцитов аккумулируется в структурную энергию, т.е. расходуется на определенное растяжение миокарда желудочков путем создания необходимого количества и плотности актомиозиновых мостиков. Систола протекает свободно, через разрушение актомиозиновых соединений и обеспечивает гемодинамические потребности организма. При необходимости активизировать силу сокращения, в диастолу увеличивается концентрация актомиозиновых мостиков или их количество через увеличение диастолического растяжения камер сердца. Такое видение вопроса значительно изменяет все современные знания о механике сердечных сокращений. Соответственно кардинально изменяется представление о причине и механизме развития ИБС. Данный факт заставит заинтересованных исследователей переосмыслить отношение и подход к истинным истокам этой болезни и с помощью доработанной нами теории ФС академика П.К. Анохина позволит сделать очередной шаг к пониманию глубинной сути главной болезни человечества со всеми далеко идущими последствиями. Но это уже тема другого исследования.

Ⓐ

Список литературы:

1. Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. М.: Медицина, 1968; 546.
2. Аршавский И.А. Теория Э.С.Бауэра о живой материи и механизмы индивидуального развития: В книге Эрвин Бауэр и теоретическая биология (к 100-летию со дня рождения). Сб. научн. тр. Пушинский научный центр РАН, 1993; 256.
3. Василенко В.Х., Фельдман С.Б., Хитров Н.К. Миокардиодистрофия. М.: Медицина, 1989; 272.
4. Давыдовский И.В. Общая патология человека. М.: Медгиз, 1961; 504.
5. Константинов Б.А., Сандриков В.А., Яковлев В.Ф., Симонов В.А. Динамика насосной функции сердца. М.: Наука, 1989; 148.
6. Маршалл Р.Д., Шеферд Дж.Т. Функция сердца у здоровых и больных. Пер. с англ. М.: Медицина, 1972; 391.
7. Мархасин В.С., Изаков В.Я., Шумаков В.И. Функциональные основы нарушения сократительной функции миокарда. — СПб.: Наука, 1994; 248.

8. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М.: Медицина, 1984; 272.
9. Михайлов С.С. Клиническая анатомия сердца. — М.: Медицина, 1987; 288.
10. Муханов А.И. Атлас-руководство по судебной медицине. — К.: Выща школа, 1989; 232.
11. Непомнящих Л.М. Морфогенез важнейших общепатологических процессов в сердце. Новосибирск: Наука. — Сиб. отд-ние, 1991; 350.
12. Пауков В.С., Фролов В.А. Элементы теории патологии сердца. М.: Медицина, 1982; 272.
13. Рааб В. Адренергическо — холинергическая регуляция обмена веществ и функций сердца. Достижения кардиологии. Под ред.Р.Хегглина. М.: Медгиз, 1959; 140.
14. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л. Рецепторы физиологически активных веществ. М.: Медицина, 1987; 400.
15. Фролов В.А., Богданова Е.В., Казанская Т.А. Сердечный цикл. М.: Изд-во Моск. ун-та, 1981; 128.
16. Хазов В.С. Нервная регуляция метаболического гомеостаза миокарда в норме и патологии (к вопросу об этиологии, патогенезе, перспективах ранней диагностики и лечения ишемической болезни сердца). Клин. мед. и патофизиол. 1999; 2: 88 — 94.
17. Хазов В.С. Системный анализ в современной методологии. Архивъ внутренней медицины. 2012; 5(7): 62–68.
18. Хазов В.С. Развитие представлений о фундаментальных принципах возникновения ишемической болезни сердца. Системный анализ регуляции деятельности сердца в норме. Архивъ внутренней медицины. 2012; 6(8): 68–74.
19. Хазов В.С. Системный анализ внутренней патологии. Взгляд практического врача. Системная концепция этиологии и патогенеза ИБС. Дневник казанской медицинской школы. 2014. — № 3(6). — С.43–53.
20. Хазов В.С. Общетеоретические и патофизиологические аспекты этиологии и патогенеза ИБС с системных позиций. Архивъ внутренней медицины. 2015; 1(21): 46–52.
21. Хазов В.С. Системная концепция этиологии и патогенеза ишемической болезни сердца. Отдельные аспекты ее этиологии, профилактики и лечения. Архивъ внутренней медицины. 2015; 2(22): 21–30.
22. Шанин В.Ю. Клиническая патофизиология. Под ред. Ю.Л.Шевченко. — СПб.: Специальная литература, 1998; 569.
23. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М.: 1993; 347.
24. Шноль С.Э. Эрвин Бауэр и «теоретическая биология». В кн. Эрвин Бауэр и теоретическая биология (к 100-летию со дня рождения). Сб. научн. тр. Пушинский научный центр РАН, 1993; 256.
25. Haney S. Diastolic Heart Failure: A Review and Primary Care Perspective. J. Am. Board. Family Practice. 2005; 18(3): 189-198.

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

А.М. Назаров*

ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая больница»

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ РЕПЕРФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Резюме

Проведена сравнительная оценка эффективности различных методов реперфузионной терапии у больных инфарктом миокарда (ИМ) по клинико-экономическим показателям. Сравнение трех методов реперфузионного лечения ИМ фибринолитическими препаратами и ангиопластикой, ангиопластикой и только фибринолитическими препаратами провели по госпитальной летальности, по срокам госпитализации, по времени лечения в реанимационном отделении, по финансовым затратам на лечение и по ущербу из-за потерянных лет потенциальной жизни по причине преждевременной смертности. Выявлено, что лечение больных ИМ совместно фибринолитическими препаратами и ангиопластикой эффективнее, чем их лечение только тромболитическими препаратами или только ангиопластикой.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, реперфузионная терапия, эффективность.

Abstract

The comparative valuation of efficiency of the different reperfusion therapy methods was carried out in the patients with myocardial infarction using clinico-economical indices. Three methods of reperfusion therapy — fibrinolytic therapy and angioplasty, only angioplasty and alone fibrinolytic therapy — were compared by the hospital mortality, the duration of hospitalization, the length of treatment in the resuscitation and intensive care unit, the costs of treatment and the lost years of potential life due to premature mortality. It was found that treatment of the patients with myocardial infarction using fibrinolytic agents and angioplasty together is more effective than treatment using only angioplasty or alone fibrinolytic therapy.

Key words: myocardial infarction, reperfusion therapy, efficiency.

ВРП — валовый региональный продукт, ИМ — инфаркт миокарда, ИМnST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИСА — инфаркт-связанная артерия, ППЖ — потерянные года потенциальной жизни, ТЛТ — тромболитическая терапия, ФВ — фракция выброса, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство

Введение

Реперфузионная терапия — наиболее важная составляющая стратегии лечения инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМnST), а тромболитическая терапия (ТЛТ), уступающая в последние годы позиции основного метода реперфузии — чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ), остается наиболее доступным способом лечения, обязательным, при отсутствии показаний или недоступности ЧКВ [5,9]. Достижение тромболитической или механической реперфузии в бассейне инфаркт-связанной артерии (ИСА) — основной фактор, влияющий на ближайший и отдаленный прогноз заболевания [1,2]. Нет сомнений, что раннее восстановление адекватного кровотока в ИСА ограничивает зону повреждения сердечной мышцы, повышает ее сократительную способность, снижает частоту госпитальной летальности и улучшает отдаленный прогноз [10]. При этом сравнительная оценка эффективности реперфузионной терапии, которое как лечение должно определяться по реко-

мендации Всемирной организации здравоохранения отношением затратных ресурсов к полученным клиническим результатам [7], в этом аспекте до настоящего времени не проводилась.

Цель исследования: сравнить клинико-экономическую эффективность различных методов реперфузионной терапии у больных инфарктом миокарда.

Материал и методы

В исследовании проанализированы данные 451 больного инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМnST) в возрасте от 30 до 92 лет с. У 231 пациента — первая группа больных — выполнялись тромболитическая терапия (ТЛТ) и чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), у 156 пациентов — вторая группа больных — делалась ангиопластика без ТЛТ, в третьей группе из 64 пациентов проводилась только ТЛТ. Из 295 случаев проведения ТЛТ (231 + 64 = 295) — пулолаза вводилась у 109 больных, альтеплаза — у 66 и метализе — у 120 больных. Во всех трех

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

Таблица 1. Сравнение результатов лечения больных ИМ различными методами реперфузионной терапии

Признак	ТЛТ + ЧКВ (группа 1)	ЧКВ (группа 2)	ТЛТ (группа 3)	Вероятность сходства показателей, р (1 и 2)	Вероятность сходства показателей, р (1 и 3)	Вероятность сходства показателей, р (2 и 3)
Возраст, лет (М±m)	57,96±0,67	60,15±0,86	61,06±2,06	0,044*	0,187	0,791
ФВ, % (М±m)	55,78±0,52	55,64±0,68	56,63±1,58	0,986	0,669	0,611
Сроки госпитализации, сутки (М±m)	13,50±0,21	13,46±0,35	13,67±0,66	0,696	0,134	0,881
Сроки лечения в реани- мации, сутки (М±m)	1,80±0,10	1,76±0,08	2,33±0,25	0,349	0,003*	0,023*
Летальность, %	2,16	8,33	20,31	0,001*	0,001*	0,013*

Примечание: * — различия достоверные

группах была проведена оценка госпитальной летальности больных, длительности госпитализации, времени лечения в реанимационном отделении. Сравнение по длительности госпитализации и времени лечения в реанимационном отделении делали между данными группами больных за исключением 31 умершего пациента. Сравнение также проводили по потерянным годам потенциальной жизни (ПГПЖ) и соответствующему коэффициенту — индексу ПГПЖ, отражающему количество смертей от предотвратимых причин. Расчет делали по методическим рекомендациям по использованию показателя «потерянные годы потенциальной жизни» для обоснования приоритетных проблем здоровья населения России на федеральном, региональном и муниципальном уровнях [8]. При расчете ПГПЖ определяли число лет, не дожитых больными ИМ до 70 лет. Исходя из этого сравнение между группами больных по ПГПЖ и по финансовым затратам на лечение провели среди больных в возрасте от 70 лет и меньше.

Связывая величину потерь (количество потерянных человеко-лет) и размер дохода, приходящегося на душу населения в конкретном году, оценивали недополученную выгоду в виде утраченной части валового регионального продукта (ВРП). При статистических расчетах применялись стандартные формулы получения среднего арифметического (М) и ошибки среднего арифметического (m). Сравнение распределения признака проводилось с помощью непараметрического критерия Уилкоксона (Вилкоксона) [6]. Сравнение процентов провели по формуле установления статистических различий в процентах [6]. Обработку делали с помощью пакета программ Statistica 10 (Stat Soft, Ink., США) [3].

Результаты и обсуждение

Среди сравниваемых групп больных были отмечены существенные различия в госпитальной летальности, наименьшая летальность была в первой группе больных с ТЛТ и ангиопластикой, наибольшая в третьей группе больных, получивших только ТЛТ (табл. 1). При этом возраст больных в третьей группе

был самым большим, но достоверно не отличался от возраста больных первой и второй группы (табл. 1). Сопоставимы были данные по фракции выброса (ФВ), измеряемой при эхокардиоскопии в день поступления больных в реанимационное отделение (табл. 1). Сроки госпитализации были почти равны во всех трех группах больных, в то же время сроки лечения в реанимации были заметно большими в третьей группе больных, чем в первой и во второй группах больных (табл. 1).

Таким образом, преимущества лечения ИМ ТЛТ + ЧКВ перед ЧКВ и особенно перед ТЛТ по показателю госпитальной летальности очевидны.

Сравнивая финансовые затраты, исходя из тарифов фонда ОМС (табл.2), определили, что на одного больного ИМ с ТЛТ и ангиопластикой было затрачено 235 809 рублей, на одного больного с ЧКВ — 185 586 рублей, стоимость лечения одного больного с ТЛТ составила 106 351 рублей.

Из общего числа больных пациентов в возрасте 70 лет и меньше в первой группе было 197, во второй группе — 118, а в третьей группе — 34. Дополнительно к ним, умерших в стационаре в возрасте 70 лет и меньше, в первой группе было 5 больных, во второй группе — 8 и в третьей группе — 7 больных.

Исходя из числа больных, умерших в группах больных ИМ с ТЛТ и ангиопластикой, с ЧКВ и только с ТЛТ, ПГПЖ в первой группе больных были определены в 58 лет, во второй — 56 лет, в третьей — 49 лет.

Таблица 2. Финансовые затраты на лечение ИМ в соответствии с тарифами фонда ОМС

Статья затрат	Стоимость лечения, рубли
Лечение инфаркта миокарда	55 586
Чрескожное коронарное вмешательство со стентированием	130 000
ТЛТ пуролозой	24 000
ТЛТ метализе	73 000
ТЛТ альтеплазой	45 000

Таблица 3. Экономические потери, связанные с затратами на лечение ИМ и преждевременной смертностью в расчете на 1000 больных ИМ

Показатель	ЧКВ + ТЛТ (первая группа)	ЧКВ (вторая группа)	ТЛТ (третья группа)
Затраты на лечение, рубли	235 809 000	185 586 000	106 351 000
Экономический ущерб от преждевременной смертности, рублей	91 066 560	148 068 960	449 648 160
затраты на лечение + ущерб от преждевременной смертности, рублей	326 875 560	333 654 960	555 999 160

Соответственно индекс ПППЖ в расчете на одну тысячу больных ИМ в случае лечения ТЛТ + ЧКВ составил 291,88 лет, при лечении ЧКВ — 474,58 лет и при лечении ТЛТ — 1441,18 лет.

Связывая величину потерь, количество потерянных человеко-лет и размер дохода, приходящегося на душу населения в конкретном году, можно опосредованно оценить недополученную выгоду в виде утраченной части национального продукта из-за преждевременной смертности [4].

В Оренбургской области размер дохода на душу населения в 2013 году составлял 312 000 рублей [4]. Несложные арифметические расчеты позволили определить экономический ущерб из-за госпитальной летальности по рассматриваемым группам больных ИМ в возрасте до 70 лет включительно в расчете на 1000 ИМ, умножая размер дохода, приходящийся на душу населения, на индекс ПППЖ (табл.3). Кроме того, суммируя экономический ущерб от госпитальной летальности и прямые финансовые затраты на лечение 1000 ИМ, рассчитали общие экономические потери по рассматриваемым группам в расчете на 1000 больных ИМ в каждой группе (табл.3).

Таким образом, финансовые затраты плюс экономические потери в сумме — почти сопоставимы между первой и второй группой больных, но разница по данной сумме финансовых средств при лечении ТЛТ + ЧКВ и только ТЛТ существенна, по нашим данным она составила 229 123 600 рублей (555 999 160 — 326 875 560 = 229 123 600). Последнюю сумму финансовых средств можно расценивать как экономический прирост за счет увеличения трудового потенциала в результате снижения госпитальной летальности при проведении ТЛТ + ЧКВ в сравнении с лечением только ТЛТ больных ИМnST.

Выводы:

1. При сравнении методов реперфузионной терапии — ТЛТ + ЧКВ, одно ЧКВ и только ТЛТ, проводимых больным ИМ, оптимальным по достигнутому клиническому результату является ТЛТ + ЧКВ, именно при этом методе минимальная госпитальная летальность, заметно меньшая, чем при ЧКВ и особенно при ТЛТ.

2. По экономическим результатам проводимой реперфузионной терапии при ИМ, определяемым как сумма прямых финансовых затрат на лечение больных ИМ и экономических потерь за счет преждевременной смертности, ТЛТ + ЧКВ явно лучше, чем ТЛТ, но почти не имеет преимуществ перед ЧКВ.

3. Реперфузионная терапия больных ИМnST ТЛТ + ЧКВ эффективнее, чем их лечение одной ангиопластикой и особенно эффективнее, чем их лечение только фибринолитическими препаратами.

А

Список литературы:

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Лечение больных после острых коронарных синдромов. Consilium-medicum. 2004; 6(11): 432-440.
2. Арутюнов Г.П., Розанов А.В. Неосложненный острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST. Современные стандарты диагностики и лечения. Сердце. 2005; 4(2): 60-71.
3. Боровиков В.П. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов. 2-е изд. — СПб.: Питер, 2003; 688.
4. ВРП Оренбургской области [Электронный ресурс] URL: http://newsruss.ru/doc/index.php/ВРП_Оренбургской_области (дата обращения: 11.05.2015).
5. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации. М: Всероссийское научное общество кардиологов, 2007; 146 с. <http://www.cardiosite.info/articles/Article.aspx?articleid=10523> (дата обращения: 11.01.2015).
6. Закс Л.З. Статистическое оценивание. М.: Статистика, 1976; 598.
7. Логика и методология экспертизы качества лечебно-диагностического процесса в отдельном случае оказания помощи: учебное пособие. Сост.: М.А. Карачевцева, С.М. Михайлов, В.Ф. Чавпецов и др. СПб.: СПбГМА им. И. И. Мечникова, 2008; 51.
8. Методические рекомендации по использованию показателя «Потерянные годы потенциальной жизни» (ПППЖ) для обоснования приоритетных проблем здоровья населения России на федеральном, региональном и муниципальном уровнях. — М.: ЦНИМ ОИЗ, 2014; 32.
9. Weaver W.D., Simes G.R., Betriu A. et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. JAMA. 1997; 287: 2093-2098.
10. Ryan T.J. Refining the classification of chest pain: A logical next step in the evaluation of patients for acute cardiac ischemia in the emergency department. Ann Emerg Med. 1997; 29(1): 166-168.

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

Е.Г. Кудинова^{1,3*}, А.П. Момот^{1,2}¹ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС²Алтайский филиал Гематологического научного центра РАМН, г. Барнаул, Россия³ГБУЗ НСО Консультативно-диагностическая поликлиника № 2, г. Новосибирск, Россия

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И СЕМЕЙНЫЙ РАК: ЕСТЬ ЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ?

Резюме

В статье изложены результаты исследования частоты и характера злокачественных новообразований соматических и репродуктивных органов у 2 813 кровных родственников 239 пациенток, имеющих недифференцированные формы дисплазии соединительной ткани (НДСТ). Для сравнения проведён аналогичный анализ у 1 467 кровных родственников 126 пациенток без признаков НДСТ. Показано, что сочетание носительства протромбогенных ДНК-полиморфизмов у женщин с НДСТ и отягощённый тромботический семейный анамнез имеют высокую корреляционную взаимосвязь с наличием злокачественных новообразований у кровных родственников пациенток.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, злокачественные новообразования, протромбогенные ДНК-полиморфизмы

Abstract

In the present article the results of research of frequency and character of malignant new growths of somatic and reproductive organs at 2813 blood relatives of 239 the patients having undifferentiated forms of a dysplasia of connecting tissue (UDCT) are stated. For comparison the similar analysis at 1467 blood relatives of 126 patients without UDCT signs is carried out. It is shown that a combination of carriage of prothrombogenic DNA-polymorphisms at women with UDCT and the burdened thrombotic family anamnesis have high correlation interrelation with existence of malignant new growths at blood relatives of patients.

Key words: dysplasia of connecting tissue, malignant new growths, prothrombogenic DNA-polymorphisms

НДСТ — недифференцированная форма дисплазии соединительной ткани, НМЦ — нарушения менструального цикла, ФМ — физиологический ритм менструаций

Введение

Статистика заболеваемости и смертности пациентов от злокачественных новообразований соматических и репродуктивных органов в последние десятилетия [1] отражает неуклонный рост. В профилактике данной патологии немаловажную роль играет выявление и формирование групп высокого риска по развитию рака различной локализации [6,8,14]. Наибольший вклад в патогенез онкологических заболеваний из существующих факторов риска вносят состояние окружающей среды, питание, гормональный статус. Кроме того, важным представляется влияние наследственности [7,8,18]. Генетический состав, определяемый как наличие здоровых или мутированных генов, определяет предрасположенность организма к пролиферации и прогрессии онкологического процесса (канцерогенеза). При этом большинство случаев семейного рака ассоциировано с мутациями в генах, детерминирующих развитие канцерогенных заболеваний, в первую очередь, ло-

кализирующихся в органах репродукции [5,9]. По мнению Горбуновой В.Н. (2014), на каком-то из промежуточных этапов трансформации опухолевый клон приобретает способность к ускоренному мутагенезу, то есть свойство «геномной нестабильности» [7,8].

В литературе существует упоминание, что рак и тромбоз имеют одинаковые факторы риска. Недавние исследования [3,4] подтвердили прямую генетическую связь между раком и тромбозом [14]. По данным известных авторов [2,3,11,15], тромбоз может быть потенциальным маркёром скрыто протекающего рака и на многие месяцы опережать клинические проявления последнего.

Известно, что кардиоваскулярные события (инфаркт, ишемическая болезнь сердца), неврологическая патология (инсульт и промежуточные тромбогенные состояния), взаимосвязаны с развитием в последующем онкологической прогрессии [2,18]. Опухолевые клетки характеризуются протромбо-

*Контакты. E-mail: kudinaite@mail.ru. Телефон: (923)498-87-55

тическими свойствами, синтезируют и выделяют в кровь прокоагулянтные молекулы (тканевый фактор и раковый прокоагулянт), которые играют ведущую роль в повышении тромбогенного потенциала крови, а также в процессах опухолевого ангиогенеза и метастазирования. Наличие злокачественной опухоли может провоцировать гиперкоагуляцию задолго до появления клинической симптоматики.

Ещё Арманд Труссо в 1865 году отметил связь между венозным тромбозом и раком. Венозный тромбоз может проявляться как осложнение у раковых больных, либо известен феномен скрытой формы рака — синдром Труссо [17], характеризующий признаки венозного тромбозмболизма как первое проявление скрыто протекающего рака. Наличие устойчивой связи между раком и тромбозмболией [13,16,18] подтверждает высокая частота злокачественных новообразований, определяемая у больных с тромбозмболией лёгочной артерии. После возникновения идиопатического венозного тромбоза существует высокий риск развития рака в первые 6 месяцев [17], а влияние этого фактора сохраняется на протяжении 10 лет.

Между тем, анализируя данные литературы, мы не нашли источников, отражающих изучение процессов канцерогенеза у пациентов с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани (НДСТ). Рядом авторов Алтайской школы клинической гемостазиологии установлена связь НДСТ с предрасположенностью к тромбозам [2,10]. Проявления ангиодисплазии могут сочетаться с активацией тромбоцитов, резистентностью Va фактора к активированному протеину С, гипергомоцистеинемией, антифосфолипидным синдромом или комбинарованными нарушениями в системе гемостаза. При этом расстройства менструаций в пубертатном периоде у пациенток представляют собой одну из наиболее частых форм клинической манифестации сочетанных нарушений полисистемного коллагенообразования. Актуальность изучения данной проблемы несомненна, так как позволяет определить группу высокого риска по возникновению злокачественных новообразований.

Целью исследования явилось изучение частоты и характера злокачественных новообразований сома-

тических и репродуктивных органов в поколениях кровных родственников у пациенток с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани.

Материалы и методы исследования

Проведено обследование 365 молодых женщин. Критериями включения явились возраст 18–24 лет, клинические признаки НДСТ, нарушения менструального цикла в пубертатном периоде (НМЦ). Критерии исключения: аномалии развития репродуктивных органов, синдром поликистозных яичников и хромосомные нарушения. Использовано анкетирование женщин с выяснением состава родословной, заболеваний и продолжительности жизни, а также причин смерти 4 280 их ближайших кровных родственников (табл. 1) 1-й (мать и отец), 2-й, 3-й степени родства (праматери и праотцы, родные дяди, тёти, сибсы, полусибсы). Данные о заболеваемости и смертности родственников уточнялись в амбулаторно-поликлинической документации. В дизайне исследования (табл. 1) были определены 4 группы пациенток. Группа 1 — пациентки с признаками НДСТ и НМЦ в анамнезе и их родственники, группа 2 — пациентки с НДСТ и с физиологическим ритмом менструаций в анамнезе (ФМ) и их родственники, группа 3 — пациентки без НДСТ и ФМ и их родственники, группа 4 — пациентки без признаков НДСТ и с НМЦ в анамнезе и их родственники.

У молодых пациенток определение мутаций и полиморфизмов генов, предрасполагающих к тромбозу, выполнялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на оборудовании ООО «НПО ДНК-Технология» (Россия). В их числе определялось носительство мутаций F5 Лейден (1691G>A), FII (20210G>A), полиморфизмов гена MTHFR (C677>T) и гена ингибитора активатора плазминогена PAI 1 (5G>4G).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета компьютерных программ Statistic 6,0. Использовался дисперсионный анализ для проверки статистических гипотез. Применялся парный двухвыборочный *t*-тест для средних.

Таблица 1. Группы пациенток и их ближайшие кровные родственники

Группы исследования	1 группа (n=2175) %	2 группа (n=877) %	3 группа (n=1248) %	4 группа (n=345) %	Всего
Молодые женщины	168	71	98	28	365
Родители	336	142	196	56	730
Сибсы	236	95	181	47	559
Прародители	672	284	392	112	1460
Полусибсы	763	285	381	102	1531

Описание выборки производили с помощью подсчёта медианы (*Me*), выявлялись средние значения признака (*M*), среднеквадратичное отклонение (*SD*), достоверность различий определялась по *t*-критерию Стьюдента. Вычислялся квадрат когерентности с использованием двумерного кросс-спектрального анализа Фурье в оценке различия частот.

Научно-исследовательский проект был утверждён 30.11.2009 г (протокол № 10) и соответствовал этическим стандартам локального биоэтического комитета при ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России. Проведение научно-исследовательской работы разработано в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все лица, участвующие в исследовании, подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты и обсуждение

Интегральным показателем снижения соматического здоровья ближайших кровных родственников женщин с НДСТ явилась их общая онкологическая заболеваемость. Наибольшего внимания заслуживали пациентки 1-й группы. Злокачественные новообразования у родственников 1-й и 2-й степени родства пациенток с НДСТ и НМЦ имели статистически значимые различия и оказались выше в сравнении с родственниками пациенток 2-й, 3-й, 4-й групп

(табл. 2). В течение жизни у родителей женщин с НДСТ и НМЦ было выявлено большее ($p<0,0001$) количество злокачественных заболеваний соматических и репродуктивных органов. Почти у каждой пациентки 1-й группы в семье выявлено злокачественное новообразование соматических органов (98,8%) — каждый седьмой родственник. Во 2-й и 4-й группах каждый одиннадцатый (каждая вторая семья) и в 3-й группе лишь каждый двадцать первый родственник (каждая третья семья) страдали злокачественными новообразованиями соматических органов на протяжении жизни.

Неблагополучие и склонность к канцерогенезу установлена в поколениях кровных родственников и в органах репродукции. У каждой третьей пациентки с НДСТ и НМЦ в семье выявлен рак репродуктивных органов (36,3%) в сравнении с пациентками 2-й, 3-й и 4-й групп соответственно (23,9%, 10,2% и 25,0%). При этом отмечена тенденция к «омоложению» рака органов репродукции. Так, рак яичников, шейки матки и аденокарцинома эндометрия выявлены уже в возрасте репродукции только у матерей пациенток 1-й группы.

С увеличением продолжительности жизни отмечено ухудшение качества здоровья у кровных родственников женщин с НДСТ, что отразилось в большем количестве ($p<0,001$) заболеваний сердечно-сосудистой системы: у родственников женщин 1-й и 2-й группы в два раза чаще, чем в 3-й и 4-й группах (табл. 2). В первой группе встречались в три раза чаще нарушения мозгового кровообращения (инсульты), инфаркт миокарда, флеботромбоз в сравнении с перечисленными заболеваниями в 3-й группе.

Таблица 2. Частота встречаемости заболеваний с тромбогенным риском у ближайших кровных родственников пациенток групп сравнения

Группы исследования	1 группа (n=2007) %	2 группа (n=806) %	3 группа (n=283) %	4 группа (n=317) %	Достоверность различий Р
Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	26,2	17,8	10,0	11,0	$p\ 1-3<0,000001$ $p\ 1-2<0,000001$ $p\ 1-4<0,000001$ $p\ 2-3<0,02$ $p\ 2-4<0,005$
Инфаркт миокарда	4,6	4,3	2,3	2,6	-
ТЭЛА	1,9	2,2	0,4	0,2	$p\ 1-4<0,02$ $p\ 2-3<0,04$ $p\ 2-4<0,01$
Инсульт	4,6	4,2	1,5	1,7	$p\ 1-3<0,01$ $p\ 1-4<0,01$ $p\ 2-3<0,03$ $p\ 2-4<0,04$
Флеботромбоз	2,3	1,4	0,8	0,8	$p\ 1-3<0,02$
Злокачественные новообразования	12,8	8,0	4,4	7,0	$p\ 1-3<0,00001$ $p\ 1-2<0,0003$ $p\ 1-4<0,002$

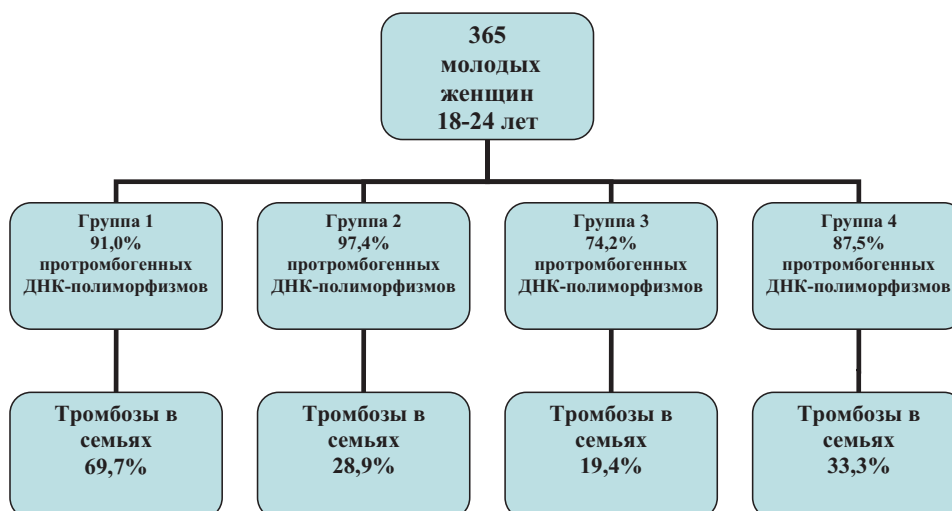


Рисунок 1. Ассоциированность носительства протромбогенных ДНК-полиморфизмов у молодых женщин сотягощённым тромботическим семейным анамнезом в зависимости от выраженности признаков НДСТ и нарушений менструального цикла в анамнезе (группа 1-НДСТ и НМЦ, группа 2-НДСТ и ФМ, группа 3-без НДСТ и с ФМ, группа 4-без НДСТ и с НМЦ)

Оказалось, что ближайшие кровные родственники женщин с НДСТ и НМЦ (родители, прародители, сибсы и полусибсы), в 72,7% случаев страдали тромботическими заболеваниями, что в сравнении с остальными группами ($p < 0,001$) в три раза больше (24,8%, 23,7%, 27,5%).

Учитывая, что генетические нарушения в работе онкогенов и антионкогенов, участвующих в контроле клеточного цикла и в репарации ДНК, являются фундаментальными в этиологии подавляющего большинства злокачественных опухолей человека [7,8], нами была проанализирована частота протромбогенных ДНК-полиморфизмов, определяющих склонность к тромбозу, ассоциированных с возникновением злокачественных новообразований. Пациентки с НДСТ, НМЦ и протромбогенными ДНК-полиморфизмами составили наибольшую группу риска не только по репродуктивным нарушениям, но и по возникновению злокачественных новообразований репродуктивных органов. У молодых женщин с НДСТ частота аллельных ДНК-полиморфизмов протромботической направленности оказалась выше в сравнении с 3-й и 4-й группой ($p < 0,001$). При этом, пациентки-носители протромбогенных ДНК-полиморфизмов в 1-й группе имели в анамнезе тромботические заболевания в семьях в 69,7% случаев ($p < 0,001$), что статистически значимо отличалось от данного показателя у пациенток 2-й, 3-й, 4-й групп (рис. 1). У каждой второй пациентки 1-й группы выявлено носительство более двух протромбогенных мутаций генов белков свёртывания крови, при этом более высокой оказалась частота полиморфизма *MTHFR* и *PAI-1* в сравнении с пациентками остальных групп. Известно, что полиморфизмы генов факторов свертывания крови II (F2), V (F5), VII (F7), ингибитора активатора плазминогена (*PAI-1*) ассоции-

руются с нарушениями в системе свертывания крови и фибринолиза и могут явиться причиной развития ранних инфарктов, инсультов, тромботических заболеваний [2]. Возникновение эндотелиальной дисфункции при носительстве перечисленных мутаций приводит к повышению риска не только ССЗ [15], но и онкологических заболеваний [9].

Как оказалось, у пациенток с НДСТ, лишь каждый третий из кровных родственников не страдал раком соматических или репродуктивных органов (33,3%) в отличие от пациенток без признаков НДСТ, у которых 77,8% родственников не имели злокачественных новообразований в течение жизни. Рассматривая структуру поражения внутренних органов кровных родственников пациенток с НДСТ, обращает внимание наибольшая частота рака желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и верхних дыхательных путей (ВДП) (рис. 2).

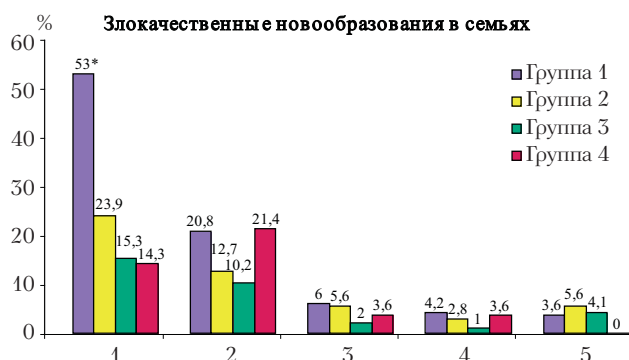


Рисунок 2. Частота злокачественных новообразований в семьях (%) женщин в зависимости от выраженности НДСТ и характера их менструальной функции: 1-рак ЖКТ, 2- рак ВДП, 3- рак МБС, 4-рак щитовидной железы, 5-рак редких локализаций

Характерно, что в первой группе пациенток у 14 кровных родственников в 5,4% семей выявлены злокачественные заболевания кроветворной системы, хотя в остальных группах данная патология отсутствовала. Анализируя сопряжённость дисплазии соединительной ткани с носительством протромбогенных ДНК-полиморфизмов и семейным раком, установлено, что персональный уровень риска возникновения злокачественных новообразований оказался выше у пациенток с НДСТ (рис. 3) в сравнении

с пациентками с протромбогенными полиморфизмами, но без признаков дисплазии.

В ходе изучения семейного анамнеза, носительства мутаций протромбогенных генов белков свёртывания крови и репродуктивного здоровья у женщин с НДСТ и НМЦ нами выявлена отчётливая тенденция к увеличению частоты онкологических заболеваний репродуктивных органов на протяжении жизни у ближайших кровных родственников 1-й и 2-й линии родства (рис. 4).

Рак органов репродукции в 1-й группе оказался выше не только у женщин 1-го и 2-го поколения, но и у мужчин. Так, частота рака молочной железы, рака тела матки у ближайших кровных родственников пациенток с НДСТ, имеющих полиморфизм МТНFR и полиморфизм PAI-1 оказалась в 6 раз выше в сравнении с таковой у родственников женщин без признаков НДСТ (рис. 5,6).

Характерно, что рак молочной железы, который стоит на первом месте в мире по частоте среди органов репродукции [1], встречался у пациенток с НДСТ в 1-й и 2-й группах в каждой пятой семье (19,0%; 15,5%) в сравнении с пациентками 3-й и 4-й групп соответственно (5,1%; 10,7%). Кроме того, в 1-й группе у матерей, рак молочной железы (4,2%), рак шей-

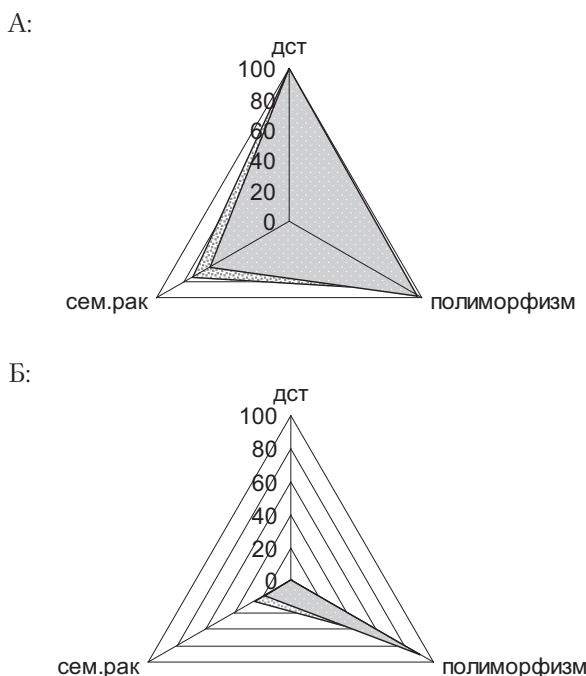


Рисунок 3. Риск развития семейного рака в зависимости от сочетания носительства тромбогенных полиморфизмов и НДСТ у женщин: А – у пациенток с НДСТ и протромбогенными ДНК-полиморфизмами; Б – у пациенток без НДСТ и с протромбогенными ДНК-полиморфизмами.

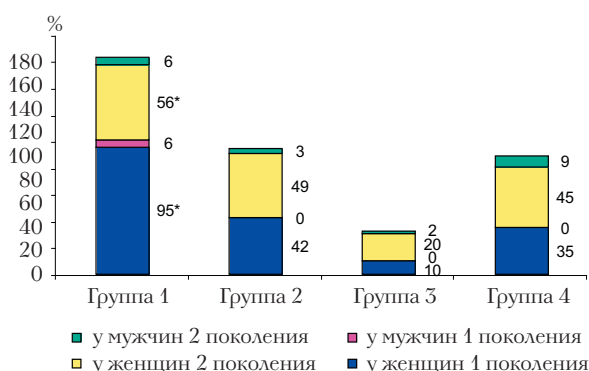


Рисунок 4. Частота (%) рака репродуктивных органов на 1000 населения в группах сравнения в 1-м и 2-м поколении родственников женщин групп сравнения

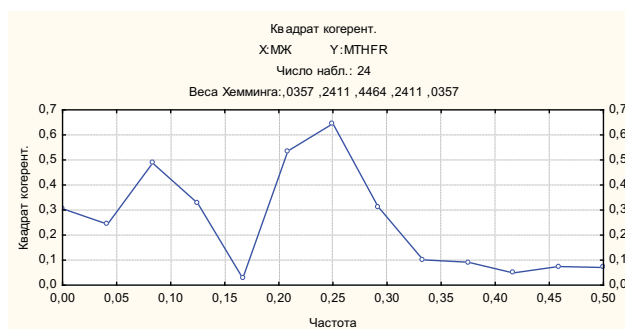
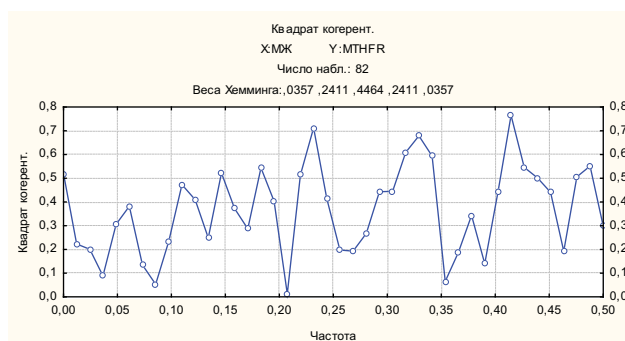


Рисунок 5. Результаты двумерного кросс-спектрального анализа Фурье в оценке частоты рака молочной железы у родственников пациенток с НДСТ и с полиморфизмом МТНFR (n=82) и у родственников пациенток без НДСТ и с полиморфизмом МТНFR (n=24).

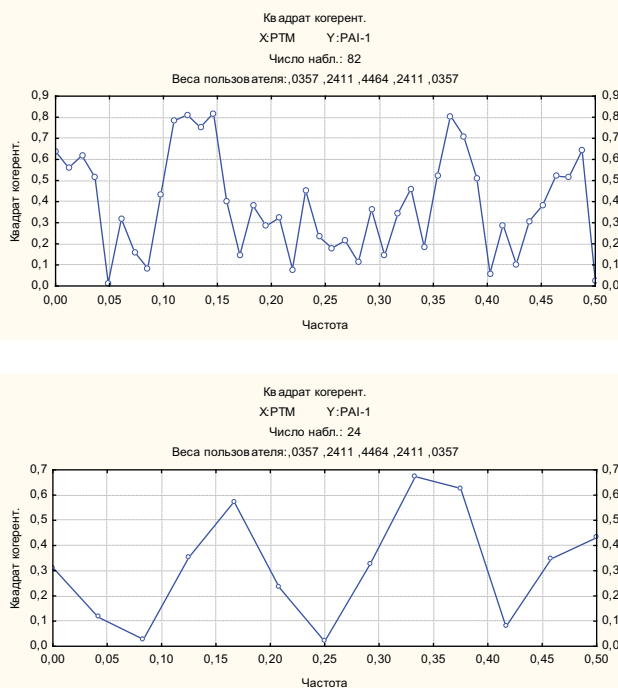


Рисунок 6. Результаты двумерного кросс-спектрального анализа Фурье в оценке частоты рака тела матки у родственников пациенток с НДСТ и с полиморфизмом PAI-1 ($n=82$) и у родственников пациенток с полиморфизмом PAI-1 без НДСТ ($n=24$).

ки матки (2,4%), рак тела матки (1,8%), рак яичников (1,4%) выявлен уже в периоде репродукции, в сравнении с кровными родственницами 1-й линии родства пациенток без НДСТ, у которых рак органов репродукции выявлен лишь в единичных случаях (1,0%).

В целом, частота рака репродуктивных органов у пациенток с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани в поколениях ближайших родственников 1-й степени родства в 9 раз, 2-й степени родства в 3 раза оказалась выше, в сравнении с кровными родственниками женщин, не имеющих дисплазии соединительной ткани (рис. 4). Злокачественные новообразования соматических органов в 1,7 раза чаще выявлены у родственников 1-й степени родства и в три раза чаще у родственников 2-й степени родства пациенток с НДСТ.

Выводы

Таким образом, сочетание носительства протромбогенных ДНК- полиморфизмов с отягощённым тромботическим и онкологическим семейным анамнезом, позволяет отнести пациенток с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани в группу высокого онкогенного риска (канцерогенеза) как в отношении соматических органов, так и органов репродукции.

Список литературы:

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2000 году. Сборник «Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000» М., РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2002: 85-106.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М., НЬЮДИМЕД, 2008; 289.
3. Баркаган З.С., Шилова А.Н., Ходоренко С.А. Медикаментозная профилактика тромбозов в лечении онкологических больных. Проблемы гематологии и переливания крови. 2002; 2: 52-59.
4. Баркаган З.С., Шилова А.Н., Ходоренко С.А. Антитромботическая профилактика и терапия в онкологии. Бюллетень Сибирской медицины. 2003; 2(3): 9-17
5. Власов Р., Сидорова И., Унанян А. Современный взгляд на патогенез гиперпластических процессов матки. Врач. 2011; 2: 26-27.
6. Горбунова В.Н., Баранов В.С. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний. СПб, «Специальная литература». 1997; 287.
7. В. Н. Горбунова. Генетика человека с основами медицинской генетики. М.: Академия, 2012; 240.
8. Горбунова В.Н. Имянитов Е.Н. Генетика и канцерогенез. Уч. пособие. СПб. 2007; 57.
9. Коваленко Т.Ф., Ванюшева О.В., Шилов И.А., Сосин Д.В. и др. Промоторы генов MTHFR при гипергомоцистеинемии и PTEN при злокачественных и доброкачественных опухолях эндометрия и яичников. Биоорганич. химия. 2006; 32(4): 414-423.
10. Суханова Г.А. Тромботические мезенхимальные дисплазии и их связь с другими тромбофилиями. Гематология и трансфузиология. 2003; 6: 13-14.
11. Ходоренко С.А. Тромбозообразующие осложнения у больных с различными злокачественными новообразованиями в послеоперационном периоде. Вестник Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина РАМН. 2008; 19(2): 69-71.
12. Шилова А.Н. Контролируемая антитромботическая профилактика онкотромбозов: клиничко-экономический анализ. Сибирский онкологический журнал. 2008; 3: 74-76.
13. Baron J, Gridley G, Weiderpass E, Nyren G, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. Lancet. 1998; 351: 1077 — 1080.
14. Boccaccio C, Sabatino G, Medico E. et al. The MET oncogene drives a genetic programme linking cancer to haemostasis. Nature. 2005; 434: 396 — 400.
15. Gemma, Serino M, C677T Substitution in the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene as a Risk Factor for Venous Thrombosis and Arterial Disease in Selected Patients // Haematologica. 1999; 84(9): 824 — 828.
16. Kakkar A, Levine M, Pinedo H. et al. Venous thrombosis in cancer patients : insights from a frontline survey. The oncologist. 2003; 8: 381 — 388.
17. Murchison J, Wyle L, Stockton D. Excess risk of cancer in patients with primary venous thromboembolism: a national, population — based cohort study. Br. J. Cancer. 2004; 91: 92 — 95.
18. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. Lancet Oncol. In press. 2003; 362 : 523 — 526.

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

М.Е. Стаценко*, М.В. Деревянченко, М.Н. Титаренко, О.Р. Пастухова

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ И ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Резюме

Цель: изучить функциональное состояние эндотелия и почек у больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа. **Материалы и методы.** В исследование включено 120 больных АГ II-III стадии в возрасте от 40 до 65 лет: 60 пациентов с АГ в сочетании с СД 2 типа (основная группа) и 60 пациентов с АГ без СД (контрольная группа). Изучали эндотелиальную функцию и функциональное состояние почек. **Результаты.** Проводили параллельный анализ показателей плазменного и органного (мочевое) компонента эндотелия во взаимосвязи с оценкой функционального состояния почек. Обнаружено статистически значимое увеличение концентрации эндотелина 1 (ЭТ-1) в сыворотке крови и уменьшение метаболитов оксида азота (NO) в моче у больных АГ и СД 2 типа по сравнению с больными АГ без СД 2 типа ($1,81 \pm 0,07$ vs $1,54 \pm 0,07$ пг/мл и $654,7 \pm 45,9$ vs $792,1 \pm 39,4$ мкМ соответственно). При оценке функционального состояния почек отмечены более высокие значения протеинурии (ПУ), альбуминурии (АУ), а также снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в основной группе по сравнению с контрольной ($775,2 \pm 40,2$ vs $476,5 \pm 32,9$ мг/г, $323,3 \pm 9,7$ vs $190,6 \pm 13,1$ мг/г и $59,2 \pm 1,2$ vs $74,6 \pm 1,8$ мл/мин/ $1,73$ м² соответственно, $p < 0,05$). Установлены достоверные корреляции между функциональным состоянием эндотелия и почек. **Заключение.** Исследование показывает, что при сопоставимых цифрах САД офисное и ДАД офисное среди пациентов с АГ в сочетании с СД 2 типа степень выраженности дисфункции эндотелия достоверно выше по сравнению с пациентами с АГ без СД 2 типа. Результаты оценки мочевого и плазменного компонентов эндотелиальной функции параллельно с анализом функционального состояния почек позволяет высказать предположение о том, что прогноз больного АГ в сочетании с СД 2 типа определяет не столько исходное значение АД, сколько состояние органов-мишеней (эндотелия, почек).

Ключевые слова: повреждение почек, эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа.

Abstract

Aim: To study endothelial function and renal function in patients with arterial hypertension (AH) combined with diabetes mellitus (DM) type 2. **Materials and methods.** The study included 120 patients with arterial hypertension stage II-III in age from 40 to 65 years: 60 diabetic hypertensive patients (study group) and 60 non-diabetic hypertensive patients (control group). We studied endothelial and renal function. **Results.** We carried out a parallel analysis of the plasma parameters and organs (urine) component of endothelium in relation to the assessment of renal function. We found a statistically significant increase in the concentration of endothelin 1 (ET-1) in serum and decrease of nitric oxide metabolites (NO) in the urine of hypertensive patients with type 2 diabetes compared with those without type 2 diabetes ($1,81 \pm 0,07$ vs $1,54 \pm 0,07$ pg / ml and $654,7 \pm 45,9$ vs $792,1 \pm 39,4$ M, respectively). In assessing renal function had higher values of proteinuria (PU), albuminuria (AU), as well as reduced glomerular filtration rate (GFR) in the intervention group compared with the control ($775,2 \pm 40,2$ vs $476,5 \pm 32,9$ mg / g, $323,3 \pm 9,7$ vs $190,6 \pm 13,1$ mg / g $59,2 \pm 1,2$ vs $74,6 \pm 1,8$ ml / min / 1.73 m², respectively, $p < 0.05$). There were significant correlation between endothelial and renal function. **Conclusion.** The study shows that while the comparable values of SBP office and DBP office the severity of endothelial dysfunction was significantly higher among patients with hypertension combined with type 2 diabetes compared to patients with hypertensive patients without type 2 diabetes. The results of evaluation of the urinary and plasma components of endothelial function in parallel with the analysis of renal function lets to assume that the forecast of hypertensive patients with type 2 diabetes determines not only from the initial value of BP, as the state of the target organ (endothelium, kidney).

Key words: renal dysfunction, endothelial dysfunction, arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus.

АГ — артериальная гипертензия, АУ — альбуминурия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ПУ — протеинурия, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, ЭТ-1 — эндотелин-1

Введение

Одним из ведущих патогенетических механизмов развития артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД) 2 типа является дисфункция эндотелия [1–4]. При сочетании АГ и СД 2 типа степень выраженности ее увеличивается. Эндотелиальная дисфункция усиливает нарушения местного ренального кровообращения в результате нарушения динамического равновесия между вазодилататором — оксидом азота — NO и вазоконстриктором — эндотелином-1 (ЭТ-1) с преобладанием эффектов последнего [5–7].

На сегодняшний день недостаточно изученными остаются вопросы взаимоотношений между состоянием эндотелия и нарушением функции почек у больных АГ в сочетании с СД 2 типа, что и обусловило цель нашего исследования.

Цель исследования: изучить функциональное состояние эндотелия и почек у больных АГ в сочетании с СД 2 типа.

Материалы и методы

В исследование включено 120 больных АГ II–III стадии в возрасте от 40 до 65 лет. Основную группу составили 60 пациентов с АГ в сочетании с СД 2 типа, контрольную — 60 пациентов с АГ без СД. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности АГ, уровню офисного систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД). Клинико-демографическая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-демографические показатели включенных в исследование больных (M±m)

Показатель	АГ + СД	АГ
Число больных, n	60	60
Мужчины, абс. числа (%)	20 (33,3%)	15 (25%)
Женщины, абс. числа (%)	40 (66,7%)	45 (75%)
Возраст, лет	61,1±0,8	59,4±0,8
ИМТ, кг/м ²	33,3±0,7	30,8±0,6*
Курящие, абс. числа (%)	8 (13,3)	12 (20,0)
Длительность АГ, лет	16,8±1,4	17,4±1,3
Длительность СД, лет	8,5±1,0	0*
САД офисное, мм рт. ст.	161,6±2,8	160,6±3,3
ДАД офисное, мм рт. ст.	92,2±1,4	91,4±1,5
ЧСС, уд./мин	71,6±1,5	62,8±1,2*
HbA1c, %	7,5±0,2	4,8±0,2*

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ЧСС — частота сердечных сокращений, HbA1c — гликированный гемоглобин, * — различия между группами достоверны (p<0,05)

Физическое обследование включало оценку общего состояния, клиническое измерение АД на обеих руках в положении пациента сидя по стандартной методике, антропометрию с расчетом ИМТ. Кроме того, у обследуемых подсчитывалась ЧСС.

Эндотелиальную функцию изучали по концентрации метаболитов NO в сыворотке крови и в моче — определяли колориметрическим методом по совокупности метаболитов NO³⁻ и NO²⁻ с помощью реакции Грисса (BioVision, США); уровню ЭТ-1 в сыворотке крови и в моче — определяли количественным сэндвич-иммуноферментным методом (R&D Systems, США & Канада).

Функциональное состояние почек оценивали путем определения протеинурии (ПУ) по соотношению протеинурия/креатинин в утренней порции мочи (пирогалловым красным методом с помощью наборов реагентов для определения белка в моче «Белок-ПГК-Ново», ЗАО «Вектор-Бест», Россия на биохимическом анализаторе «Роки», Белоруссия), экскреции альбумина с мочой — альбуминурии (АУ) по соотношению альбумин/креатинин в утренней порции мочи (иммунотурбидиметрическим методом с помощью наборов «Микроальбумин — 12/22», ОАО «Витал Девелопмент Корпорэйшн», Россия на биохимическом анализаторе Liasys (AMS, Италия)), креатинина крови (методом Яффе при помощи колориметра фотоэлектрического концентрационного КФК-2-УХЛ 4.2, Россия и набора реактивов PLIVA-Lachema a.s., Чехия) с расчетом СКФ по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [8].

Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) определяли методом боратного аффинного анализа с помощью наборов NycoCard® HbA1c, Axis-Shield, Норвегия на NycoCard® ридере II (Axis-Shield, Норвегия).

Обработку результатов исследования проводили методами параметрической и непараметрической статистики. Использовали пакет статистических программ «Microsoft Excel 2003». Данные представлены в виде M±m, где M — среднее значение, m — ошибка среднего. Достоверными считали различия при p<0,05.

Получено разрешение Регионального Этического комитета на проведение клинического исследования — протокол одобрения № 192 — 2014 от 11.03.2013 г.

Результаты и обсуждение

В нашем исследовании проводился параллельный анализ показателей плазменного и органного (моче-

вого) компонента эндотелия во взаимосвязи с оценкой функционального состояния почек. Обнаружено статистически значимое увеличение концентрации ЭТ-1 в сыворотке крови и уменьшение NO в моче у больных АГ и СД 2 типа по сравнению с больными АГ без СД 2 типа ($1,81\pm0,07$ vs $1,54\pm0,07$ пг/мл и $654,7\pm45,9$ vs $792,1\pm39,4$ мкМ соответственно) — табл. 2.

При оценке функционального состояния почек отмечены более высокие значения ПУ, АУ, а также снижение СКФ в основной группе по сравнению с контрольной ($775,2\pm40,2$ vs $476,5\pm32,9$ мл/г, $323,3\pm9,7$ vs $190,6\pm13,1$ мл/г и $59,2\pm1,2$ vs $74,6\pm1,8$ мл/мин/ $1,73\text{ м}^2$ соответственно, $p<0,05$) — табл. 3. Полученные данные объясняются более выраженным повреждением почечного клубочка и эндотелия в изучаемой группе пациентов в сравнении с контрольной [3]. При этом процент лиц с ХБП с расчетной СКФ (рСКФ) 30–60 мл/мин/ $1,73\text{ м}^2$ достоверно выше среди больных с АГ и СД 2 типа по сравнению с больными с изолированной АГ ($53,3$ vs 0% соответственно), что свидетельствует о высокой распространенности ХБП с рСКФ 30–60 мл/мин/ $1,73\text{ м}^2$ у больных АГ и СД 2 типа и является маркером поражения органа-мишени — почек [3, 9].

Установлены достоверные корреляции между функциональным состоянием эндотелия и почек: концентрацией ЭТ-1 в крови и креатинином крови ($r=0,44$), АУ ($r=0,32$); концентрацией NO в крови и креатинином крови ($r=-0,45$), АУ ($r=-0,34$), СКФ ($r=0,27$) соответственно.

Таблица 2. Показатели эндотелиальной функции включенных в исследование больных ($M\pm m$)

Показатель	АГ + СД	АГ
Метаболиты NO в сыворотке крови, мкМ	$25,4\pm3,6$	$26,9\pm1,8$
ЭТ-1 в сыворотке крови, пг/мл	$1,81\pm0,07$	$1,54\pm0,07^*$
Метаболиты NO в моче, мкМ	$654,7\pm45,9$	$792,1\pm39,4^*$
ЭТ-1 в моче, пг/мл	$0,21\pm0,02$	$0,22\pm0,03$

Примечание: * — различия между группами достоверны ($p<0,05$).

Таблица 3. Функциональное состояние почек включенных в исследование больных ($M\pm m$)

Показатель	АГ + СД	АГ
ПУ, мг/г	$775,2\pm40,2$	$476,5\pm32,9^*$
АУ, мг/г	$323,3\pm9,7$	$190,6\pm13,1^*$
СКФ (СКД EPI)	$59,2\pm1,2$	$74,6\pm1,8^*$
ХБП с рСКФ (СКД EPI) 30–60 мл/мин/ $1,73\text{ м}^2$, %	53,3	0**

Примечание: * — различия между группами достоверны ($p<0,05$), ** — различия между группами достоверны ($p<0,001$).

Заключение

Исследование показывает, что при сопоставимых цифрах САД офисное и ДАД офисное среди пациентов с АГ в сочетании с СД 2 типа степень выраженности дисфункции эндотелия достоверно выше по сравнению с пациентами с АГ без СД 2 типа. Результаты оценки мочевого и плазменного компонентов эндотелиальной функции параллельно с анализом функционального состояния почек позволяет высказать предположение о том, что прогноз больного АГ в сочетании с СД 2 типа определяет не столько исходное значение АД, сколько состояние органов-мишеней (эндотелия, почек).



Список литературы:

1. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., Островский О.В. Титаренко М.Н. и др. Дисфункция эндотелия — мишень для комбинированной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2 типа. *Терапевтический Архив* 2013; 9: 57–62.
2. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Коррекция дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа на фоне комбинированной антигипертензивной терапии. *Терапевтический Архив* 2014; 86(8): 90–93.
3. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., Титаренко М.Н., Пастухова О.Р. Эндотелиотропные и нефропротекторные эффекты комбинированной антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа. *РФК* 2014;10(3): 283–287.
4. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Возможности коррекции дисфункции эндотелия на фоне комбинированной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*, 2015; 3: 4–8.
5. Puddu P., Puddu G.M., Zaca F., Muscari A. Endothelial dysfunction in hypertension. *Acta Cardiol* 2000;55(4):221–32.
6. Tomić M., Galesić K., Morović-Vergles J. et al. The role of endothelin-1 and nitric oxide in the pathogenesis of hypertension in diabetic patients. *Coll Antropol* 2008;32(1): 93–8.
7. Brunner H., Cockcroft J.R., Deanfield J. et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005;23: 233–246.
8. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604–12.
9. Смирнов АВ, Седов ВМ, Лхаахуу Од-Эрдэнэ, Каюков ИГ и др. Снижение скорости клубочковой фильтрации как независимый фактор риска сердечно-сосудистой болезни. *Нефрология* 2006; 10 (4): 7–17.

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

Н.Т. Ватутин^{1,2}, А.Н. Шевелёк^{*1}, Е.В. Ещенко¹, И.Н. Кравченко²

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

²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, г. Донецк, Украина

ВЛИЯНИЕ АНТАГОНИСТОВ АЛЬДОСТЕРОНА НА ПАРАМЕТРЫ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Резюме

Обоснование. Нарушение параметров Р-волны электрокардиограммы (ЭКГ) высокого разрешения (ВР) является неинвазивным маркером замедления внутрипредсердного проведения и предиктором развития пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП). Антагонисты альдостерона, применяемые в качестве upstream-терапии ФП, могут быть эффективны в профилактике рецидивов аритмии, однако их влияние на временные параметры Р-волны ЭКГ ВР не изучено. **Целью** исследования было изучение влияния антагонистов альдостерона на параметры Р-волны ЭКГ ВР у пациентов с пароксизмальной формой ФП. **Материал и методы.** Под наблюдением находились 58 пациентов с ишемической болезнью сердца и компенсированной хронической сердечной недостаточностью с сохраненной систолической функцией левого желудочка (фракция выброса $\geq 45\%$), имевших пароксизмы ФП в анамнезе и синусовый ритм на момент начала исследования. Все больные были разделены на две группы: пациенты 1-й группы (n=30) в течение последующих 6 мес. получали только стандартную терапию (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β -адреноблокаторы, статины, антикоагулянты и антиаритмические препараты III класса), во 2-й (n=28) — дополнительно был назначен антагонист альдостерона спиронолактон в дозе 25 мг/сут. Исходно и через 6 мес. лечения всем пациентам выполняли ЭКГ ВР с регистрацией поздних потенциалов предсердий (ППП). При этом оценивали продолжительность фильтрованного Р-волны (FiP) и среднеквадратичную амплитуду её последних 20 мс (RMS-20). Критериями патологической ЭКГ ВР считали $FiP > 120$ мс и $RMS-20 < 3,5$ мВ. Присутствие обоих критериев свидетельствовало о наличии ППП. **Результаты.** Исходно ППП были обнаружены у 25 (83%) пациентов 1-й группы и у 24 (86%) 2-й ($\chi^2=0,0$; $p=0,977$). После 6 месяцев лечения частота их регистрации во 2-й группе снизилась и составила 57% ($\chi^2=4,27$, $p=0,03$ по сравнению с исходной), в 1-й — существенно не изменилась (80%, $\chi^2=0,00$; $p=1,0$). За время наблюдения рецидивы ФП были зарегистрированы у 14 (47%) больных 1-й группы и лишь у — 5 (18%) 2-й ($\chi^2=4,23$; $p=0,04$). Снижение абсолютного риска развития рецидивов аритмии на фоне дополнительного приема спиронолактона составило 28,8% (95% доверительный интервал 4,6–48,7%). **Выводы.** Применение спиронолактона в течение 6 мес. в дополнение к стандартной терапии пациентов с пароксизмальной формой ФП ассоциируется с достоверным улучшением показателей ЭКГ ВР, уменьшением частоты регистрации ППП и рецидивов аритмии.

Ключевые слова: спиронолактон, фибрилляция предсердий, поздние потенциалы предсердий, ремоделирование миокарда, фиброзирование.

Abstract

Background. The P-wave signal-averaged electrocardiogram (SAECG) abnormalities is noninvasive marker of atrial conduction delay and predictor of paroxysmal atrial fibrillation (AF). Aldosterone antagonists used as upstream AF therapy may be effective in prevention of AF episodes, but their impact on the P-wave SAECG has not been studied. **Purpose.** The study aims to investigate the effect of aldosterone antagonists on the P-wave SAECG in patients with paroxysmal AF. **Material and methods.** The study included 58 patients with coronary heart disease and compensated chronic heart failure with preserved left ventricular systolic function (ejection fraction $\geq 45\%$) who had a history of paroxysmal AF and sinus rhythm at baseline. All patients received ACE inhibitors, β -blockers, statins, antithrombotic and antiarrhythmic drugs and were randomly assigned to either standart therapy only (control group, 30 patients) or aldosterone antagonist spironolactone 25 mg (spironolactone group, 28 patients) added to standart treatment. The SAECG was obtained at sinus rhythm at the baseline and after 6 months treatment. The atrial late potentials (ALP) were defined as total filtered P-wave duration of ≥ 125 ms and a root-mean-squared voltage of the terminal 20 ms of ≤ 3.5 μV . The AF recurrence rate during 6 months was measured. **Results.** At the baseline ALP were found in 25 (83%) patients of the control group and in 24 (86%) patients of the spironolactone group ($p=0.977$). After 6 months treatment the ALP rate was significantly decreased in the spironolactone group (57%, $\chi^2=4.27$, $p=0.03$ compared to the baseline) but remained high in control (80%, $\chi^2=0.00$; $p=1.0$). During 6 months AF recurrences were documented in 5 (18%) participants of the spironolactone group and in 14 (47%) patients of the control one ($\chi^2=4.23$; $p=0.04$). Additional spironolactone intake was associated with 28.8% (95% CI 4.6–48.7) reduction in the AF recurrence. **Conclusions.** Application spironolactone for 6 months additionally to standart therapy for patients with paroxysmal AF leads to improving P-wave SAECG, reduction of ALP and AF recurrence.

Keywords: spironolactone, atrial fibrillation, atrial late potentials, myocardial remodeling, fibrosis.

ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ ВР — электрокардиография высокого разрешения, ППП — поздние потенциалы предсердий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ДИ — доверительный интервал,

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой частой разновидностью аритмий. Её распространенность составляет около 1% в общей популяции и более 7% у лиц старше 60 лет [3]. По данным Фремингемского исследования [5], заболеваемость ФП за 30-летний период наблюдения заметно увеличилась, что свидетельствует о возрастающей роли этой аритмии в структуре кардиоваскулярной патологии.

В последние годы с целью прогнозирования развития и рецидивирования ФП все чаще используется электрокардиография высокого разрешения (ЭКГ ВР). Этот метод позволяет определить так называемые поздние потенциалы предсердий (ППП) — низкоамплитудные сигналы в конце Р-волны, которые представляют собой электрофизиологический субстрат для развития ФП [1]. Согласно данным литературы [4], у больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП эти потенциалы регистрируются значительно чаще, чем у пациентов с синусовым ритмом, причем с увеличением давности аритмического анамнеза частота их выявления возрастает.

Антагонисты альдостерона, применяемые в качестве upstream-терапии, способны предотвращать или замедлять процессы ремоделирования миокарда и могут быть эффективны в профилактике повторных пароксизмов ФП [3, 5]. Тем не менее, влияние этих препаратов на электрофизиологические факторы возникновения аритмии, в частности, параметры ЭКГ ВР, не изучено.

Целью настоящего исследования стал анализ влияния антагонистов альдостерона на показатели ЭКГ ВР и частоту рецидивов аритмии у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Материал и методы

Проведено проспективное когортное исследование с участием 58 пациентов (34 мужчины и 24 женщины, средний возраст $58,2 \pm 6,4$ лет).

Критериями включения в исследование явились: рецидивирующая (≥ 2 эпизодов в анамнезе) ФП неклапанной этиологии II-III класса по классификации EHRA, синусовый ритм на момент начала исследования, стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС) (стенокардия напряжения не выше II функционального класса (ФК) (Канадская ассоциация кардиологов) и/или инфаркт миокарда в анамнезе), компенсированная (не выше II ФК (NYHA)) хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с сохраненной систолической функцией левого желудочка (фракция выброса $\geq 45\%$), регулярный прием препаратов согласно имеющимся стандартам лечения, подписанное информированное согласие.

Критериями исключения явились: острый коронарный синдром, ХСН III-IV ФК (NYHA), неконтролируемая артериальная гипертензия (САД ≥ 160 мм рт.ст.), миокардиты, гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии, клапанные и септальные пороки, дисфункция щитовидной железы, сахарный диабет 1-го типа, гиперкалиемия ($>5,0$ ммоль/л), гипонатриемия (<136 ммоль/л), уровень креатинина сыворотки крови > 130 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин, почечная недостаточность в анамнезе, прием калийсберегающих диуретиков других групп (амилорид, триамтерен) либо препаратов калия, сочетанный прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II, сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, онкологические заболевания, беременность.

Случайным способом (методом конвертов) все больные были разделены на две группы: пациенты 1-й группы ($n=30$) в течение последующих 6 мес. получали только стандартную терапию (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента либо блокаторы рецепторов ангиотензина II, β -адреноблокаторы, статины, антикоагулянты и антиаритмические препараты III класса), во 2-й ($n=28$) — дополнительно был назначен антагонист альдостерона спиронолактон в дозе 25 мг/сут.

Исходно и через 6 мес. лечения всем пациентам выполняли ЭКГ ВР с регистрацией ППП на аппарате «Кардиотехника» (ИНКАРТ, Россия) с программным обеспечением «Result-2». Регистрировали сигналы трех ортогональных отведений по Франку с последующим их усилением, усреднением, фильтрацией и анализом в векторной суммарной величине. При этом оценивали продолжительность фильтрованной Р-волны (FiP) и среднеквадратичную амплитуду её последних 20 мс (RMS-20). Критериями патологической ЭКГ ВР считали $FiP > 120$ мс и $RMS-20 < 3,5$ мВ. Присутствие обоих критериев свидетельствовало о наличии ППП.

В течение периода наблюдения все пациенты вели дневник приема препаратов, на основании которого проводилась оценка их приверженности к лечению (комплаенс). При комплаенсе $< 80\%$ по одному и более препаратов стандартной терапии либо спиронолактону (во 2-й группе) больные исключались из исследования.

После включения пациента в исследование проводились визиты наблюдения через 1, 3 и 6 месяцев. Во время каждого визита проводился общеклинический осмотр, оценка дневников комплаенса, запись ЭКГ, документировались все аритмические эпизоды. В течение всего периода исследования при необходимости пациенты контактировали с врачом по телефону.

С целью контроля безопасности терапии спиронолактоном пациентам 2-й группы определение уровня калия и креатинина сыворотки крови производили до начала лечения, через 1 неделю после него, а затем на визитах наблюдения (через 1, 3 и 6 месяцев).

За 6 мес. из исследования по различным причинам выбыло два пациента 2-й группы: 1 (3%) — в связи с развитием гиперкалиемии на фоне приема спиронолактона и необходимостью отмены препарата, 1 (3%) — в связи с низким комплаенсом (< 80%) лечения. Таким образом, в статистический анализ вошли данные 58 пациентов: 30 — 1-й группы и 28 — 2-й.

Обработку результатов выполняли на персональном компьютере с использованием пакета статистического анализа “Statistica 6.0”. Для проверки распределения на нормальность применяли критерии χ^2 и W Шапиро-Уилка. При нормальном распределении количественные признаки были представлены в виде среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), при отличном от нормального — обозначены как медиана (первый и третий квартиль) ($Md (Q1-Q3)$). Для сравнения средних двух выборок, подчиняющихся нормальному закону распределения, использовали критерий Стьюдента. В условиях неподчинения данных закону нормального распределения сравнение двух разных групп по количественным признакам проводилось по U-критерию Манна-Уитни. Сравнение относительных величин осуществляли с помощью критерия χ^2 . Снижение абсолютного риска развития рецидивов аритмии определяли с 95%-м доверительным интервалом (ДИ). Для его расчета использовалось угловое преобразование Фишера. Во всех случаях проверки гипотез различия считались статистически значимым при величине $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исходно существенных различий по клинико-демографической характеристике больных (табл. 1) и параметрам ЭКГ ВР (табл. 2) между группами не было (все $p > 0,05$).

После 6 мес. лечения показатель FiP существенно улучшился в обеих группах, при этом более выражено — во 2-й (табл. 2). В то же время величина RMS-20 в 1-й группе существенно не изменилась, а значимо возросла лишь у пациентов, дополнительно получавших спиронолактон.

Исходно поздние потенциалы предсердий были обнаружены у 25 (83%) пациентов 1-й группы и у 24 (86%) 2-й ($\chi^2=0,0$; $p=0,977$). После 6 месяцев лечения частота их регистрации во 2-й группе снизилась и составила 57% ($\chi^2=4,27$, $p=0,03$ по сравнению с исходной), в 1-й — существенно не изменилась (80%, $\chi^2=0,00$; $p=1,0$).

За время наблюдения рецидивы ФП были зарегистрированы у 14 (47%) больных 1-й группы и лишь у — 5 (18%) 2-й ($\chi^2=4,23$; $p=0,04$). Снижение абсолютного риска развития рецидивов аритмии на фоне дополнительного приема спиронолактона составило 28,8% (95% ДИ 4,6–48,7%).

За время лечения спиронолактоном достоверного нарушения функции почек не наблюдалось: средние уровни креатинина крови составили исходно $84,6 \pm 8,4$ мкмоль/л, через 6 мес — $92,3 \pm 9,4$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Увеличение уровня калия в целом по 2-й группе также не достигло статистической значимости (исходно — $4,43 \pm 0,4$ ммоль/л, через 6 мес — $4,72 \pm 0,4$ ммоль/л, $p < 0,05$). Однако у одного пациента (3%) через 3 месяца лечения спиронолактоном была зарегистрирована бессимптомная гиперкалиемия (5,8 ммоль/л), потребовавшая временной отмены препарата, что послужило поводом для прекращения его дальнейшего участия в исследовании. В последующем проводилось тщательное наблюдение за этим пациентом, при этом нежела-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	1-я группа, n=30	2-я группа, n=28	Уровень значимости
Возраст, годы	59,4 $\pm$ 5,6	57,2 $\pm$ 4,8	$p=0,64$
Пол (М:Ж)	24:6	20:8	$\chi^2=0,24$, $p=0,65$
Длительность анамнеза ФП, мес	17,4 $\pm$ 3,6	19,6 $\pm$ 4,0	$p=0,1$
Стенокардия напряжения I ФК	n=9 (30%)	n=9 (32%)	$\chi^2=0,04$, $p=0,915$
Стенокардия напряжения II ФК	n=21 (70%)	n=19 (68%)	$\chi^2=0,04$, $p=0,915$
ХСН I ФК	n=9 (30%)	n=7 (25%)	$\chi^2=0,02$, $p=0,896$
ХСН II ФК	n=21 (70%)	n=21 (75%)	$\chi^2=0,02$, $p=0,896$
Инфаркт миокарда в анамнезе	n=13 (43%)	n=11 (39%)	$\chi^2=0,00$, $p=0,965$
Курение	n=13 (43%)	n=10 (36%)	$\chi^2=0,11$, $p=0,747$
Сахарный диабет 2-го типа	n=9 (30%)	n=6 (21%)	$\chi^2=0,2$, $p=0,657$

Примечание: М — мужской, Ж — женский, ФП — фибрилляция предсердий, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2. Динамика параметров Р-волны ЭКГ ВР за 6 месяцев лечения

Параметры	1-я группа (n=30)		2-я группа (n=28)	
	Исходно	ч/з 6 мес	Исходно	ч/з 6 мес
FiP, мс	127,4 $\pm$ 3,4	120,2 $\pm$ 2,3	129,4 $\pm$ 3,7	109,2 $\pm$ 2,1 ^{1,2}
RMS-20, мВ	2,8 $\pm$ 0,4	3,2 $\pm$ 0,5	2,7 $\pm$ 0,4	4,0 $\pm$ 0,51

Примечание: FiP — продолжительность фильтрованной Р-волны, RMS-20 среднеквадратичная амплитуда последних 20 мс фильтрованной Р-волны, ¹ — различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями, ² — различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с 1-й группой.

тельных явлений зафиксировано не было. В ходе исследования случаи гинекомастии на фоне приема спиронолактона не отмечались.

Таким образом, проведенное исследование демонстрирует, что применение антагониста альдостерона спиронолактона в течение 6 месяцев в дополнение к стандартной терапии пациентов с пароксизмальной формой ФП ассоциируется с существенным уменьшением частоты возникновения ППП и рецидивов аритмии.

Механизм влияния антагонистов альдостерона на электрофизиологические процессы в миокарде предсердий до конца не ясен. Одним из объяснений подобного эффекта спиронолактона может являться его способность предотвращать процессы фиброобразования сердечной мышцы. Известно, что синтез альдостерона осуществляется не только в коре надпочечников, но и в миокарде, стенке сосудов и даже головном мозге, а рецепторы к нему, помимо эпителия почек, также обнаружены в кардиомиоцитах, эндотелиоцитах, фибробластах, моноцитах, макрофагах [6]. При этом показано [2], что этот гормон обладает широким спектром разнообразных патогенных эффектов, одним из которых является стимуляция фиброобразования миокарда. Альдостерон обладает способностью увеличивать экспрессию генов фиброгенных факторов роста, стимулировать синтез коллагена и других компонентов экстрацеллюлярного матрикса.

Конкурентно связываясь с минералокортикоидными рецепторами и блокируя активность альдостерона, спиронолактон способен предотвращать процессы фиброобразования предсердий [7], которые являются структурной основой гетерогенности предсердного проведения и возникновения волн re-entry. Удлинение F_{IR} и уменьшение RMS-20, выявленные исходно в нашем исследовании в обеих группах, по-видимому, являются электрокардиографическим отображением замедленного прохождения возбуждения по предсердиям, вызванного их ремоделированием. Улучшение этих параметров и связанное с ним уменьшение частоты регистрации ППП на фоне приема спиронолактона, вероятно, может служить подтверждением влияния этого препарата на электрофизиологическое ремоделирование предсердий.

Несмотря на то, что у больных 1-й группы, принимающих только стандартную терапию, также наблюдалось изолированное (без изменения RMS-20) улучшение показателя F_{IR}, оно оказалось недостаточным для достоверного влияния на частоту возникновения ППП. Такую положительную динамику параметров ЭКГ ВР у лиц, не принимавших спиронолактон, можно объяснить благоприятным влиянием стандартной терапии на электрофизиологические процессы в миокарде. Следует подчеркнуть, что все пациенты этой группы имели высокую привержен-

ность (комплаенс более 80%) к лечению, а частые визиты в клинику (согласно дизайну исследования) и дополнительные телефонные контакты, вероятно, способствовали поддержанию их комплаентности на протяжении всего периода наблюдения. По-видимому, это позволило в определенной мере реализовать положительные влияния стандартных антиаритмических средств и плеiotропные эффекты препаратов так называемой upstream-терапии (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины) на процессы электрического ремоделирования предсердий. Тем не менее, лишь добавление к терапии дополнительного upstream-препарата спиронолактона способствовало достоверному снижению частоты регистрации ППП — важнейшего фактора риска рецидивов аритмии.

Выводы

Применение антагониста альдостерона спиронолактона в течение 6 мес в дополнение к стандартной терапии пациентов с пароксизмальной формой ФП приводит к достоверному улучшению показателей ЭКГ ВР, уменьшению частоты регистрации ППП и рецидивов аритмии.

A

Список литературы:

1. Ватутин Н.Т., Калинин Н.В., Шевелёк А.Н. Поздние потенциалы предсердий как фактор риска рецидивов фибрилляции предсердий. Аритмология. 2013; 3(7): 15-16.
2. Ватутин Н.Т., Шевелёк А.Н., Дегтярева А.Э. и др. Роль гиперальдостеронизма и перспективы применения антагонистов альдостерона при резистентной артериальной гипертензии. Журнал национальной академии медицинских наук. 2014; 1(20): 43-52.
3. Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (2012). Российский кардиологический журнал. 2013; 4(102): Приложение 3.
4. Сычев О.С., Коркушко О.В., Лишневская В.Ю. Динамика показателей ЭКГ высокого разрешения у больных с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий. Украинский кардиологический журнал. 2005; 3: 56-62.
5. January C.T., Wann S.T., Alpert J.S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society: Executive summary. Circulation. 2014; 130(23): 2071-2104.
6. Yongjun Q., Ying L., Hong T. et al. Circulating and local renin-angiotensin-aldosterone system express differently in atrial fibrillation patients with different types of mitral valvular disease // J. of the Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst. 2013; 14: 204-211.
7. Zhao J., Li J., Li Y. et al. Effects of spironolactone on atrial structural remodeling in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged atrial pacing. Br. J. Pharmacol. 2010; 159: 1584-1594.

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

Р.Р. Кильдиярова*¹, Д.Ф. Углова²

¹Государственное бюджетное образование высшего профессионального образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ

²Бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканский клинико-диагностический центр» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, г. Ижевск

ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ КАК КОНСТИТУЦИОНАЛЬНАЯ ОСНОВА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА У ЖЕНЩИН И ИХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Резюме

Связь между кардиологической патологией, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани, у детей и таковой у их родителей требует новых подходов к их диагностике и профилактике.

Цель исследования — усовершенствование доклинической диагностики осложнений течения беременности у женщин с врожденными пороками сердца на фоне дисплазии соединительной ткани на основе комплексной оценки клинико-метаболических показателей и разработки мероприятий для профилактики дезадаптации новорожденных детей.

Материалы и методы исследования. У 50 беременных женщин, страдающих врожденными пороками сердца с наличием фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани и без них, в течение всего гестационного периода проводился контроль изменений основных маркеров коллагена межклеточного матрикса соединительной ткани: свободного, пептидносвязанного и белоксвязанного гидроксипролина в сыворотке крови.

Результаты исследования. В сроке гестации до 16 недель концентрация фракций гидроксипролина у беременных с врожденными пороками сердца не отличается от концентрации здоровых беременных, при колебаниях от 1,62 до 5,6 мг/л. В 28–30 недель гестации у больных женщин при наличии дисплазии соединительной ткани возрастает уровень пептидносвязанного гидроксипролина в 1,2 раза, что характеризуется начальными признаками нарушений в системе мать-плацента-плод, а в 35–40 недель увеличивается концентрация свободного гидроксипролина, снижается коэффициент свободный/пептидносвязанный гидроксипролин, что может быть неблагоприятным прогностическим признаком для плода и новорожденного. Аналогичная тенденция изменений маркеров коллагена наблюдается у новорожденных детей с диагностированным врожденным дефектом межпредсердной перегородки, что также свидетельствует о замедлении метаболизма коллагена и снижении скорости биологического оборота этого белка.

Выводы. Биохимические маркеры могут быть использованы в качестве дополнительных критериев для доклинической диагностики кардиальной патологии плода и новорожденного, оценки прогнозирования их течения и проведения профилактических мероприятий, а дисплазию соединительной ткани можно рассматривать как конституциональную основу врожденных пороков сердца у женщин и их новорожденных детей.

Ключевые слова: новорожденные дети, беременные женщины, дисплазия соединительной ткани, врожденные пороки сердца, обмен коллагена, гидроксипролин.

Abstract

The relationship between the cardiac pathology associated with connective tissue dysplasia in children and that of their parents require new approaches to their diagnosis and prevention. The purpose of research is the improving preclinical diagnosis of complications of pregnancy in women with the congenital heart disease and connective tissue dysplasia based on a comprehensive evaluation of the clinical and metabolic parameters and development of measures for the prevention of desadaptation of newborn children. **Materials and methods.** According to the changes in the major markers of collagen of the extracellular matrix of connective tissue: a free, peptidnosvyazanny and beloksvyazanny hydroxyproline in the serum of 50 pregnant women, patients with congenital heart disease with the presence of phenotypic signs of connective tissue dysplasia, and without them, during the gestational period can monitor the metabolism of this protein. **Results of the study.** The gestational age of 16 weeks the concentration fractions of hydroxyproline in pregnant women with congenital heart disease is different from the concentration of healthy pregnant women, with fluctuations from 1,62 to 5,6 mg/l. At 28–30 weeks of gestation in female patients in the presence of connective tissue dysplasia a level of peptidnosvyazanny hydroxyproline increases by 1,2 times, which is characterized by initial signs of disturbances in the mother-placenta-fetus, but in 35–40 weeks the concentration of free hydroxyproline increases, ratio free / peptidnosvyazanny hydroxyproline reduces, which may be a poor prognostic sign for the fetus and newborn. A similar trend is observed changes in collagen markers in newborns diagnosed with the congenital atrial

*Контакты. E-mail: Kildiyarova@mail.ru. Телефон: (3412) 36-23-77

septal defect, which also indicates slowing metabolism of collagen and reduction in the speed of biological recycling of this protein. **Conclusions.** The biochemical markers may be used as additional criteria for preclinical diagnosis of cardiac pathology of the fetus and newborn, assessment and prediction of their current prevention measures, and dysplasia of the connective tissue can be seen as the constitutional basis for congenital heart disease in women and their newborn children.

Key words: dysplasia of connecting tissue, cardiac pathology, collagen exchange, pregnant women, newborn children

БСГО — белоксвязанный гидроксипролин, ВПС — врожденные пороки сердца, ДСТ — дисплазия соединительной ткани, ПН — плацентарная недостаточность, ПСГО — пептидосвязанный гидроксипролин, СГО — свободный гидроксипролин

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) [dis — нарушения, plasia — развитие, образование] — нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, приводящее к расстройству гомеостаза в виде различных морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с прогрессивным течением, определяющее особенности ассоциированной патологии [1, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 13, 14]. «Вездесущность» соединительной ткани, составляющей строму всех органов и тканей, приводит к системности поражения, например, способствуя заболеваниям сердца и сосудов [3, 5, 6, 12]. Уникальность структуры и функции соединительной ткани создают условия для возникновения огромного числа ее аномалий (рис. 1), в т.ч. врожденных пороков сердца (ВПС). Все более четко определяется связь между кардиологической патологией у детей и таковой у их родителей, что требует новых подходов к их диагностике и профилактике. Возможности практической медицины по диагностике ДСТ, к сожалению, крайне ограничены [4, 9]. Как правило, чаще определяется содержание показателей метаболизма коллагена — гидроксипролина и гликозаминогликанов в суточной моче. Нами не найдены работы, посвященные комплексному обследованию и выявлению сочетаний нарушений органов и систем у новорожденных детей, рожденных от матерей ВПС, ассоциированных с ДСТ. Литературные данные свидетельствуют, что изменения показателей биополимеров соединительной ткани в течение гестационного периода у женщин с ВПС или у детей с разнообразной патологией вызывает глубокий интерес [2, 7, 11].

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 50 беременных женщин с ВПС с наличием фенотипических признаков ДСТ и без них в течение всего гестационного периода, а именно: до 16 недель ($n=20$ — на фоне ДСТ — подгруппа 1 и $n=12$ — без ДСТ — подгруппа 2), в 28–30 недель ($n=20$ и $n=12$, соответственно) и в 35–40 недель беременности ($n=30$ и $n=20$). Эти женщины с ВПС составили две подгруппы группы наблюдения. Всего у 50 женщин с ВПС дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки выявлены у 29 женщин (19 и 10 соответственно), открытый артериальный проток у 10, сочетанные пороки были у 9 беременных. У двух женщин был диагностирован ВПС впервые во время беременности. Среди ВПС рассматривались только пороки без признаков недостаточности кровообращения. 18 практически здоровых женщин в возрасте от 18 до 32 лет вне беременности и 20 практически здоровых беременных женщин, наблюдаемые в течение гестационного периода, отнесли к двум подгруппам группы сравнения.

Из детей, родившихся у матерей с ВПС в сочетании с фенотипическими признаками ДСТ, в условиях специализированного на кардиологической патологии родильного дома № 6 г. Ижевска 8 доношенных новорожденных составили группу наблюдения. Пять здоровых доношенных новорожденных такого же возраста, которые родились в условиях родильного дома № 6 г. Ижевска, отнесли к группе сравнения.

У женщин и новорожденных детей в сыворотке крови определяли содержание свободного, пептидосвязанного и белоксвязанного гидроксипролина (СГО, ПСГО, БСГО соответственно). Эти исследования проводили по методам, разработанным П.Н. Шараевым и соавт. [9].

Гидроксипролин (производное пролина) — одна из основных аминокислот коллагена, что позволяет считать его маркером, отражающем катаболизм этого белка [4, 9, 10, 14]. При этом СГО крови, который освобождается при распаде коллагена, не включается в состав этого белка. С позиции сказанного, в условиях соблюдения низкоколлагеновой диеты уровень СГО в крови отражает интенсивность распада коллагена, а ПСГО — скорость биологического оборота

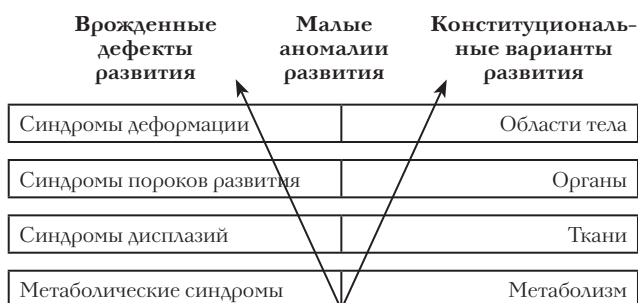


Рисунок 1. Биологические типы синдромов ДСТ и их взаимоотношения [12]

этого белка и интенсивность фибриллогенеза в соединительной ткани. БСГО на 80–90% представлен компонентом *C1q*, который является частью классического пути активации комплемента [6, 9, 13].

Результаты и обсуждение

В крови здоровых беременных отмечается повышение содержания ПСГО, уровень которого составляет $1,47\pm0,09$ мг/л, что в 1,5 раза выше этого показателя у практически здоровых небеременных женщин ($p<0,001$). Содержание СГО и БСГО в крови обследуемых пациенток оставались без изменений (табл. 1). Величина отношения ПСГО к СГО у здоровых женщин составила 0,54; а у здоровых беременных этот индекс был равен 0,78; что указывает о преобладании процессов синтеза коллагена. Полученные нами результаты об особенностях обмена гидроксипролина вне и во время беременности не противоречат литературным данным [2, 7], в которых указывается, что во время беременности активизируется анаболические процессы в соединительной ткани.

По мере развития беременности тяжесть состояния женщин с ВПС ухудшается вследствие повышенной нагрузки на сердечно-сосудистую систему. Все это ведет к нарастанию гипоксического синдрома, представляющего опасность для матери и плода. При гипоксии, лежащей в основе развития хронической плацентарной недостаточности (ПН), резко ухудшается проницаемость плацентарных мембран, нарушается функция внутриклеточных ферментативных систем, участвующих в тканевых окислительно-восстановительных процессах, что вызывает сдвиги метаболизма. Изменения обмена веществ в плаценте наблюдается во всех клетках и тканях, в том числе и в соединительной, тем более что она составляет их основную массу.

Одной из наиболее важных задач акушерства является ранняя диагностика нарушений состояния плода [2, 11]. В настоящее время для диагностики состояния фетоплацентарной системы используется опре-

деленный алгоритм с применением различных методов обследования, однако проблема далека от своего разрешения. Сложность состоит в том, что основные клинические проявления ПН (задержка развития плода и хроническая гипоксия плода) можно достоверно выявить лишь после 30 недель гестации, когда проводимое лечение уже не может существенно влиять на развитие плода. Поэтому большое значение имеет поиск доклинических маркеров нарушения гестационного гомеостаза, на основании которых можно было бы выделять группы риска развития ПН и проводить в этих группах профилактические курсы лечения. В связи с этим нами изучены показатели обмена биополимеров коллагена у беременных с ВПС не только с целью подтверждения ДСТ, но и в условиях развития ПН в течение всего гестационного периода.

Из таблицы 1 видно, что в сроке гестации до 16 недель в среднем концентрация СГО у беременных с ВПС обеих подгрупп наблюдения (на фоне ДСТ и без ДСТ) не отличалась от концентрации здоровых беременных, при колебаниях от 1,73 до 2,05 мг/л. В то же время, судя по увеличению содержания ПСГО в сыворотке крови у беременных с ВПС в течение гестации в среднем в 1,1 раза и в 1,1 раза соответственно в подгруппах наблюдения 1 и 2 ($p<0,004$), при колебаниях от 1,38 до 1,69 мг/л в этом же сроке беременности, можно говорить, что у больных ВПС в течение гестации преобладают процессы синтеза коллагена. Достоверных изменений концентрации БСГО в сроке беременности до 16 недель у больных с ВПС обеих подгрупп мы не выявили ($p>0,05$).

У обследуемых подгруппы 2 (без ДСТ) в сроке гестации 28–30 недель уровень ПСГО в сыворотке крови составила $1,60\pm0,11$ мг/л и статистически достоверно не отличалась от уровня практически здоровых беременных ($p>0,05$). Изменение концентрации СГО и БСГО в сыворотке крови беременных этой подгруппы в сроке гестации 28–30 недель, мы не выявили. В то же время в сыворотке крови беременных подгруппы наблюдения 1 (на фоне ДСТ) в сроке гестации 28–30 недель увеличивается содержание

Таблица 1. Содержание гидроксипролина (мг/л) в сыворотке крови беременных с ВПС на разных сроках гестации

Контингент обследуемых женщин	n	Гидроксипролин		
		СГО	ПСГО	БСГО
Беременные женщины с ВПС до 16 недель беременности: подгруппа 1 с ДСТ	20	$1,93\pm0,12$	$1,62\pm0,07^*$	$5,59\pm0,22$
	12	$1,91\pm0,10$	$1,60\pm0,08^*$	$5,60\pm0,25$
Беременные женщины с ВПС в 28–30 недель: подгруппа 1 с ДСТ	20	$2,01\pm0,16$	$1,68\pm0,12^*$	$5,49\pm0,22$
	12	$2,0\pm0,16$	$1,61\pm0,11$	$5,42\pm0,20$
Беременные женщины с ВПС в 35–40 недель: подгруппа 1 с ДСТ	30	$2,24\pm0,16^*$	$2,68\pm0,16^*$	$6,43\pm0,12$
	20	$2,01\pm0,15$	$2,60\pm0,11^*$	$6,30\pm0,12$

Примечание: достоверность различий показателей между подгруппами беременных: * — $p<0,001$

ПСГО, уровень которого в 1,14 раза выше уровня практически здоровых беременных ($p < 0,001$). Так как ПСГО в сыворотке крови отражает синтез коллагена в соединительной ткани, можно считать, что у беременных с ВПС при наличии фенотипа ДСТ в 28–30 недель беременности в большей степени преобладают процессы фибриллогенеза по сравнению с женщинами без признаков ДСТ. Это можно рассматривать как проявление компенсаторной реакции у этих пациенток (фаза устойчивой гиперфункции).

В сыворотке крови беременных подгруппы наблюдения 2 в сроке гестации 35–40 недель, отмечается увеличение концентрации ПСГО, почти в 1,8 раза выше уровня практически здоровых беременных ($p < 0,001$). Уровень СГО в 1,2 раза превышает аналогичный показатель беременных из группы сравнения ($p > 0,05$, табл. 1).

Поскольку уровень СГО в крови отражает распад коллагена, а количество ПСГО — интенсификацию фибриллогенеза в соединительной ткани [6, 9, 14], можно считать, что у беременных с ВПС без фенотипических признаков ДСТ преобладают процессы фибриллогенеза. Увеличение ПСГО в большей степени по сравнению с аналогичными показателями беременных женщин с ВПС и диспластическими признаками, а также практически здоровых свидетельствует об усилении процессов распада коллагена у беременных с ВПС на фоне ДСТ и ПН. Эти изменения объясняются отсутствием или истощением адаптационных и компенсаторных реакций плодово-плацентарного комплекса (фаза срыва адаптационно-гомеостатических реакций).

Период ранней постнатальной дезадаптации у всех новорожденных детей, рожденных у матерей с ВПС, характеризовался появлением физиологической желтухи (94%), функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы (28%), отнесение их к группе риска по постгипоксическому поражению центральной нервной системы (100%). У трех детей, рожденных у женщин с ВПС на фоне ДСТ, был предположен ВПС — дефект межпредсердной перегородки. При подозрении наличия ВПС у этих новорожденных детей, подтвержденное в последующем эхокардиографическим методом исследования к 1 месяцу жизни, выявлялись в более ранние сроки (на 3–5 день жизни) отклонения в содержании метаболитов коллагена: снижение сывороточной СГО (2,33 мг/л у больных ВПС и 2,44 мг/л у здоровых) и ПСГО (1,8 и 2,17 мг/л, соответственно) и с одновременным уменьшением коэффициента СГО/ПСГО. Уменьшение СГО и ПСГО при ВПС свидетельствует о замедлении метаболизма коллагена, а снижение коэффициента СГО/ПСГО — об относительном преобладании процессов биосинтеза и сниженной скорости биологического оборота

этого белка, что свидетельствует об активации фибриллогенеза в соединительной ткани у новорожденных детей с ВПС.

Таким образом, у больных, страдающих ВПС на фоне диспластических изменений, до 16 недель беременности наблюдается достоверное увеличение ПСГО в сравнении со здоровыми беременными. В то же время достоверных изменений указанного показателя у женщин 2-й подгруппы (ВПС без ДСТ) по отношению к практически здоровым беременным не происходит. Наблюдаются более выраженные изменения у пациенток с ВПС обеих подгрупп в сроках 28–30 и 35–40 недель беременности, что подтверждается достоверными изменениями концентрации СГО и ПСГО, причем эти изменения у обследуемых беременных зависят от степени ПН.

Установлено, что у беременных с ВПС с компенсированным кровообращением (НК 0) вне зависимости от фенотипических признаков ДСТ изменение уровня гидроксипролина в сравнении со здоровыми беременными имеет место в сроке беременности 35–40 недель и характеризуется увеличением ПСГО. До 16 недель и в 28–30 недель гестации обмен гидроксипролина у пациенток 2-й подгруппы (без ДСТ) статистически значимо не отличается от практически здоровых беременных.

У больных ВПС на фоне ДСТ изменения обмена гидроксипролина в течение периода гестации изменяются в зависимости от срока беременности. До 16 недель и в 28–30 недель гестации возрастает уровень ПСГО, что характеризуется начальными признаками нарушений в системе мать-плацента-плод, а в 35–40 недель уровень ПСГО несколько снижается по сравнению с предыдущими значениями и увеличивается концентрация СГО, что является неблагоприятным прогностическим признаком для плода и новорожденного. Аналогичные изменения наблюдаются в группе новорожденных детей при ВПС.

Таким образом, по-видимому, дисплазия соединительной ткани является конституциональной основой кардиальной патологии у женщин и их новорожденных, что подтверждают изменения уровня СГО, ПСГО, БСГО — биохимических маркеров и ПН, и наличия ДСТ у беременных ВПС. Повышение концентрации СГО и снижение коэффициента СГО/ПСГО служит неблагоприятным прогностическим признаком для плода и новорожденного. Включение в комплексное обследование определения этих показателей может быть использовано в качестве дополнительного критерия для доклинической диагностики пороков сердца у новорожденных, оценки прогнозирования их течения и проведения профилактических мероприятий.

Список литературы:

1. Арсентьев В.Г. Дисплазии соединительной ткани как конституциональная основа полиорганных нарушений у детей: автореф. дисс. докт. мед. наук. СПб, 2013; 40.
2. Беляева Е.Д. Клинико-метаболический синдром плацентарной недостаточности у больных с септальными пороками: автореф. дисс. канд. мед. наук. Пермь, 2008; 23.
3. Гнусаев С.Ф. Педиатрические проблемы дисплазии соединительной ткани: достижения и перспективы: Росс.сборник науч. тр. с международ. участием. М., Тверь — СПб, 2010; 108–116.
4. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии: клиника, диагностика, лечение и диспансеризация. СПб.: Невский Диалект, 2000; 271.
5. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб: ЭЛБИ-СПб, 2009; 704.
6. Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф., Земцовский Э.В., Басаргина Е.Н. и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики, тактика ведения. Синдром соединительнотканной дисплазии у детей: российские рекомендации. Педиатрия. Приложение. 2014; 93(5): 40.
7. Сахабутдинова Е.П., Тетелютина Ф.К., Шараев П.Н. Состояние показателей обмена гликопротеинов и коллагена в условиях развития плацентарной недостаточности при позднем гестозе. Здоровье, демографии, экология финно-угорских народов. Ижевск, 2012; 3: 79–81.
8. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. М.: Медицина, 1981; 312.
9. Стрелков Н.С., Кильдиярова Р.Р., Шараев П.Н., Ишмаметов И.Л.; под ред. Кильдияровой Р.Р. Соединительная ткань у детей при патологии: монография. Ижевск, 2011; 210.
10. Слуцкий, Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. Л.: Медицина, 1969; 376.
11. Углова Д.Ф. Перинатальные исходы у беременных с врожденными пороками сердца на фоне соединительнотканной дисплазии: автореф. дисс. канд. мед. наук. Волгоград, 2013; 24.
12. Яковлев В.М., Мартынов А.И., Ягода А.В. Соединительнотканые дисплазии сердца и сосудов: монография. Ставрополь, 2010; 320.
13. Byers P.H., Pyeritz R.E. Research perspectives in heritable disorders of connective tissue. J. Matrix. 1992; 12(4): 333 — 342.
14. Fleischmajer R. et al. Structure, molecular biology and pathology of collagen. Ann. NY Acad. Sci. 1990; 580 (1): 5.

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

БЕРЕМЕННОСТЬ У ЖЕНЩИН С МЕХАНИЧЕСКИМИ ПРОТЕЗАМИ КЛАПАНОВ СЕРДЦА: ДАННЫЕ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ ПО РЕГИСТРУ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕРДЦА (ROPAC).

PREGNANCY IN WOMEN WITH A MECHANICAL HEART VALVE: DATA OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY REGISTRY OF PREGNANCY AND CARDIAC DISEASE (ROPAC).

van Hagen I.M., Roos-Hesselink J.W., Ruys T.P., Merz W.M., Golland S., Gabriel H., Lelonek M., Trojnariska O., Al Mahmeed W.A., Balint H.O., Ashour Z., Baumgartner H., Boersma E., Johnson M.R., Hall R.; ROPAC Investigators and the EURObservational Research Programme (EORP) Team

Circulation. 2015 Jul 14;132(2):132–42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015242. Epub 2015 Jun 22.

Введение

Беременные женщины с механическим протезами клапанов сердца находятся в группе риска тромботических событий; с другой стороны необходимость постоянного приема антикоагулянтов приводит к повышенному риску кровотечений; кроме того некоторые антикоагулянты ассоциированы с высоким риском фетотоксичности.

Методы и результаты

В проспективное наблюдательное исследование были включены 212 беременных с механическими клапанами сердца из Регистра беременности при заболеваниях сердца (ROPAC). В группу сравнения были включены 134 пациентки с биологическими протезами клапанов сердца и 2 620 пациенток без клапанных протезов. Материнская смертность составила 1,4% в группе пациенток с механическими протезами клапанов сердца, 1,5% в группе пациенток с биологическими клапанами сердца ($p=1,000$) и 0,2% в группе пациенток без клапанных протезов ($p=0,025$). Беременность осложнилась тромбозом механического клапана в 10 случаях (4,7%). В 5 случаях тромбоз развился в первом триместре и все 5 пациенток были переведены на прием гепарина. Геморрагические осложнения развились в 23,1% у пациенток с механическими клапанами сердца, в 5,1% случаев у пациенток с биологическими клапанами сердца ($p<0,001$), и в 4,9% случаев у пациенток без клапанных протезов ($p<0,001$). В 58% случаев беременность у пациенток с механическими клапанами сердца протекала без серьезных осложнений, в группе пациенток с биологическими клапанами сердца этот процент составил 79 ($p<0,001$) и в 78% у пациенток без клапанных протезов. При использовании антагонистов витамина К в первом триместре частота выкидышей составила 28,6% по сравнению с группой пациенток, получавших гепарин — 9,2% случаев выкидышей ($p<0,001$). Гибель плода на поздних сроках беременности были зарегистрированы в 7,1% случаев у пациенток, получавших антагонисты витамина К и в 0,7% случаев у пациенток, получавших гепарин, $p=0,016$.

Выводы

У пациенток с механическими клапанами сердца беременность протекает без осложнений только в 58% случаев. Высокая смертность и большое количество осложнений, как со стороны матери, так и со стороны плода, требует максимального внимания к данной группе пациенток.

Г.И. Ахмадуллина*¹, И.А. Курникова²

¹ГБОУ ВПО Ижевская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения России, кафедра факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, Ижевск, Россия

²Российский университет дружбы народов, кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии медицинского факультета, Москва, Россия

ГЕПАТОБИЛИАРНАЯ СИСТЕМА И АДАПТАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Резюме

В работе представлены результаты исследования функционального состояния гепатобилиарной системы и реабилитационных возможностей у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. У большинства пациентов оказалась затянута поглотительная (9 больных (50%) — $T_{\max}=14,989\pm 1,477$ мин.), экскреторная (9 пациентов (50%) — $T_{1/2}=61,644\pm 10,761$ мин.) функции гепатоцитов, а также моторная функция желчного пузыря (8 больных (44,4%) — $T_{\max}=51,775\pm 11,294$ мин.). Нарушения поглотительной и экскреторной функций печени зависели от длительности сахарного диабета, уровня гликемии, состояния жирового обмена и массы тела. Реабилитационные возможности организма оказались высокими у 55,6% пациентов и находились в зависимости от состояния поглотительной функции печени, давности сахарного диабета и компенсации углеводного и жирового обменов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, функциональное состояние печени, реабилитационные возможности.

Abstract

The paper presents the results of a study of the functional state of the hepatobiliary system and rehabilitation capacities in patients with diabetes mellitus type 2. Most patients were laced absorption (9 patients (50%) — $T_{\max}=14,989\pm 1,477$ minutes), excretory (9 patients (50%) — $T_{1/2}=61,644\pm 10,761$ min.) the hepatocyte function and motor function of the gallbladder (8 patients (44,4%) — $T_{\max}=51,775\pm 11,294$ min.). Violations of the absorptive and excretory functions of the liver depended on the duration of diabetes, glycemic level, the status of fat metabolism and body weight. Rehabilitation capacity of the organism was high 55,6% of patients and was dependent on the state of absorption of liver function, age, diabetes mellitus, and compensation of carbohydrate and fat metabolism.

Key words: type 2 diabetes, liver function, the possibility of rehabilitation.

ИМТ — индекс массы тела, МФИ — морфо-функциональный индекс, РФП — радиофармпрепарат, СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа, УЗИ — ультразвуковое исследование органов брюшной полости

Актуальность

Патология гепатобилиарной системы и сахарный диабет 2 типа неразрывно связаны между собой, в связи с развивающейся при диабете неалкогольной жировой болезнью печени, описанной еще 1980 г. Ludwig J. Ранее проведенные нами исследования показали, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в структуре коморбидной патологии заболевания органов пищеварения занимают 2-е место после сердечно-сосудистой патологии. Среди заболеваний органов пищеварения патология гепатобилиарной системы на первом месте [2]. До сих пор неалкогольная жировая болезнь печени остается сложно диагностируемым заболеванием, так как отсутствуют четкие диагностические кри-

терии, не разработаны алгоритмы лечения, в то время как прогностическая значимость жирового гепатоза, стеатогепатита высока. Комбинация сахарного диабета 2 типа и неалкогольного стеатогепатита в 2–2,5 раза увеличивает риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1,4,5,6]. Наличие неалкогольного стеатогепатита у пациентов с сахарным диабетом 2 типа связано с ранним прогрессированием атеросклероза и более высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [1,4], что в совокупности может снижать реабилитационные возможности организма. Исследования сохранности адаптационных возможностей организма, его резервов, связи с функциональным состоянием печени на сегодняшний день отсутствуют. В обыденной клинической практике

*Контакты. E-mail: guzal-work@mail.ru. Телефон: (3412)46-55-83

врачи не оценивают реабилитационные возможности организма в связи с нехваткой времени, отсутствием простых и достоверных методов оценки. Эндокринологи и гастроэнтерологи, каждый по отдельности, занимаются диагностикой и лечением «своей» патологии, недооценивая практическую значимость сохранности адаптационных возможностей организма. В связи с этим необходимо проведение исследований в данной области, поиск взаимосвязей между сахарным диабетом, состоянием внутренних органов и реабилитационными возможностями организма, внедрение в практику методов оценки реабилитационного прогноза.

Цель исследования: изучить функциональное состояние печени, желчного пузыря и сохранность резервов адаптации у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, оценить связь функционального состояния гепатоцитов с уровнем компенсации углеводного обмена, длительностью заболевания, состоянием жирового обмена и реабилитационными возможностями организма.

Материал и методы

Было обследовано 18 человек с СД 2 типа (мужчин — 5, женщин — 13 человек). Всем пациентам были проведены кроме общеклинических методов исследования, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ), динамическая гепатобилисцинтиграфия. Исследования проводились на гамма-камере «МВ-9100» с использованием компьютерного обеспечения «Super-Segams» на базе ЭВМ «МВ-9101А». В качестве радиофармпрепарата (РФП) применяли — Бромезиду, меченую ^{99m}Tc . Свежеприготовленный раствор РФП вводили внутривенно из расчета 1,1 Мбк на 1 кг массы тела больного в 1,0 мл раствора. Больных обследовали натошак в положении лежа на спине, в передней проекции. Режим сбора информации — 1 кадр в минуту. Суммарное время динамической записи составляет 90 мин. На 45 мин. исследования, при условии визуализации желчного пузыря, больному под детектором гамма-камеры применялся желчегонный завтрак (2 сырых яичных желтка). В динамике оценивали функциональные показатели: время максимального накопления препарата в печени, в желчном пузыре (T_{max}), время снижения активности РФП от максимальной (T) в печени, время поступления РФП в холедох и кишечник [3]. Для оценки реабилитационных возможностей и прогноза заболевания оценивался у всех пациентов морфо-функциональный индекс — МФИ (патент на изобретение № 2344751 от 27.01.2009 г.) с автоматизированной оценкой морфо-функционального индекса (Св. № 2007613898 от 12.09.07 г.). Формула расчета МФИ включала средние значения АД, ЧСС, рост, вес и возраст пациента. Компенси-

рованному течению сахарного диабета и высокому уровню адаптационных возможностей организма соответствовали значения $\text{МФИ} \leq 0$. Состояние субкомпенсации и средний уровень функциональных резервов организма отражало значение $0 \leq \text{МФИ} < 1$. При $\text{МФИ} > 1$ имела место декомпенсация диабета и низкий уровень функциональных возможностей организма. Обработка полученных данных производилась с помощью пакета программ STATISTICA 6,0 (Matemática®, Matlab®, Harvard Graphics®) американской фирмы StatSoft (1995 г.). Базовыми методами статистического исследования были: линейная описательная статистика (Discriptive Statistics) с исчислением корреляции средних, стандартных отклонений (corr/means/SD), критерия Стьюдента (t-test for independent samples) и кластерный анализ (Cluster Analisis). Анализ корреляции переменных производился по методу Пирсона при нормальных распределениях и по методу Спирмена (ранговая корреляция) при других типах распределения. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$. Так же использовалось математическое моделирование путем построения 3D-графиков для определения величины связи между явлениями.

Результаты и обсуждение

Средний возраст обследованных пациентов составил $50,2 \pm 7,25$ года, средняя длительность диабета $10 \pm 5,42$ года. Большинство пациентов (68,75%) к моменту исследования находились в условиях хронической гипергликемии ($\text{HbA}_{1c} = 10,62 \pm 0,91\%$). Большая часть больных имела избыточный вес или ожирение различной степени: избыточный вес у 6 человек (33,3%) ($\text{ИМТ} = 26,78 \pm 1,33 \text{ кг/м}^2$), ожирение 1 степени — у 5 человек (27,8%) ($\text{ИМТ} = 31,74 \pm 1,78 \text{ кг/м}^2$), ожирение 2 степени — у 4 пациентов (22,2%) ($\text{ИМТ} = 37,0 \pm 1,15 \text{ кг/м}^2$), ожирение 3 степени — у одного больного ($\text{ИМТ} = 42 \text{ кг/м}^2$). У двоих обследованных пациентов ИМТ соответствовал норме ($\text{ИМТ} = 23,2 \pm 0,184 \text{ кг/м}^2$). Большинство больных (12 человек — 66,7%) получали комбинированную сахароснижающую терапию (инсулинотерапия+пероральные таблетированные препараты), двое пациентов (11,1%) — только таблетированные препараты, 4 больных (22,2%) были на инсулинотерапии.

В ходе комплексного обследования пациентов с сахарным диабетом 2 типа изменения со стороны гепатобилиарной системы были обнаружены практически у каждого. В то же время жалобы на боли или дискомфорт в правом подреберье предъявляли только 5 человек (27,8%). У этих пациентов по данным анамнеза, объективного обследования и УЗИ органов брюшной полости у 3 (16,7%) человек были выявлены перегибы в области шейки желчного пузыря и гепатомегалия, у 4 (22,2%) человек — признаки хронического панкреатита, у 2 пациенток (11,1%) —

хронический бескаменный холецистит. Среди 13 (72,2%) пациентов без жалоб патологические изменения отсутствовали у 4 (22,2%) человек, перегиб желчного пузыря был выявлен у 3 (16,7%) пациентов, гепатомегалия — у 3 (16,7%), признаки хронического бескаменного холецистита — у 2 человек (11,1%), желчно-каменной болезни — у 4 обследованных пациентов (22,2%), хронического панкреатита — у 9 человек (50%). По данным УЗИ картину жирового гепатоза описывали у 15 человек (83,3%), у 3 человек были нормальные размеры, эхогенность и экоструктура печени (16,7%).

Анализ результатов динамической гепатобилисцинтиграфии показал, что более чем у половины обследованных пациентов была нарушена функция печени. Поглотительная функция была затянута у 9 человек (50%), $T_{\text{макс}}$ составила $14,989 \pm 1,477$ мин. ($p \leq 0,05$), у 9 — в пределах нормы ($T_{\text{макс}} = 10,0 \pm 1,677$ мин.) Экскреторная функция печени была ускорена у 2 человек (11,1%), $T_{1/2}$ составила $25,95 \pm 3,05$ мин ($p \leq 0,01$), затянута у 9 пациентов (50%) — $T_{1/2} = 61,644 \pm 10,761$ мин, ($p \leq 0,05$), в пределах нормы — у 7 человек (38,9%) — $T_{1/2} = 40,971 \pm 5,644$ мин. Поступление в холедох РПП наступило в $17,357 \pm 10,69$ мин., в кишечник — в $41,733 \pm 39,928$ мин. Время максимального накопления препарата в желчном пузыре соответствовало норме у 6 пациентов (33,3%) ($T_{\text{макс}} = 35,0 \pm 3,391$ мин.), у 8 человек (44,4%) — было замедленное ($T_{\text{макс}} = 51,775 \pm 11,294$ мин., $p \leq 0,01$), у 2 больных (11,1%) РПП не накапливался в желчном пузыре из-за спазма сфинктера Люткенса, 2 пациентам не было проведено исследование функции желчного пузыря по техническим причинам.

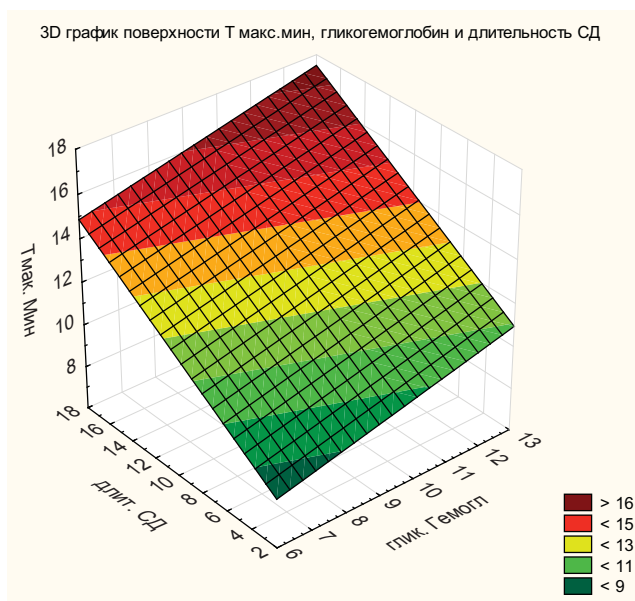


Рисунок 1. Корреляционные связи между $T_{\text{макс}}$, длительностью сахарного диабета и уровнем гликогемоглобина

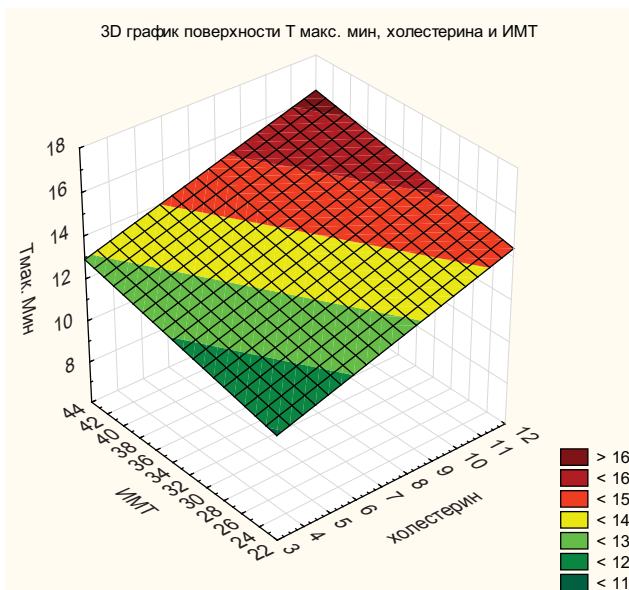


Рисунок 2. Корреляционные связи между $T_{\text{макс}}$, ИМТ, уровнем холестерина

По данным биохимического анализа крови синдром цитолиза был выявлен у 4 человек (22,2%): АЛТ $59,25 \pm 14,728$ ЕД/л, АСТ $48 \pm 3,464$ ЕД/л. Дислипидемия была выявлена у половины обследованных больных: у 10 пациентов (55,6%) — повышение уровня общего холестерина и у 9 (50%) — уровня триглицеридов ($6,094 \pm 1,824$ ммоль/л и $3,379 \pm 2,57$ ммоль/л, соответственно).

При оценке биологической составляющей реабилитационного потенциала — МФИ — среди больных с СД 2 типа 10 пациентов (55,6%) имели высокие реабилитационные возможности, 2 человека (11,1%) — средние, 6 пациентов (33,3%) — низкие.

Статистический анализ графика поверхностей с использованием расстояния взвешенных наименьших квадратов позволил выявить взаимосвязь функционального состояния печени с длительностью диабета и уровнем компенсации углеводного обмена (рис.1).

А именно, при повышении уровня гликогемоглобина и увеличении длительности диабета замедляется поглотительная функция гепатоцитов ($r=0,58$, $p < 0,05$). Такая же ситуация обстоит и с экскреторной функцией. Значительное ухудшение экскреторной функции начинается после 10 лет заболевания диабетом ($r=0,75$, $p < 0,05$).

Поглотительная функция гепатоцитов также зависела от массы тела и уровня холестерина. При увеличении ИМТ и нарастании гиперхолестеринемии замедляется поглотительная функция (рис. 2). Уже при нормальном значении холестерина (3 ммоль/л), но при наличии ожирения (ИМТ 34 кг/м^2 и выше) начинается повышение $T_{\text{макс}}$ выше 12 мин.

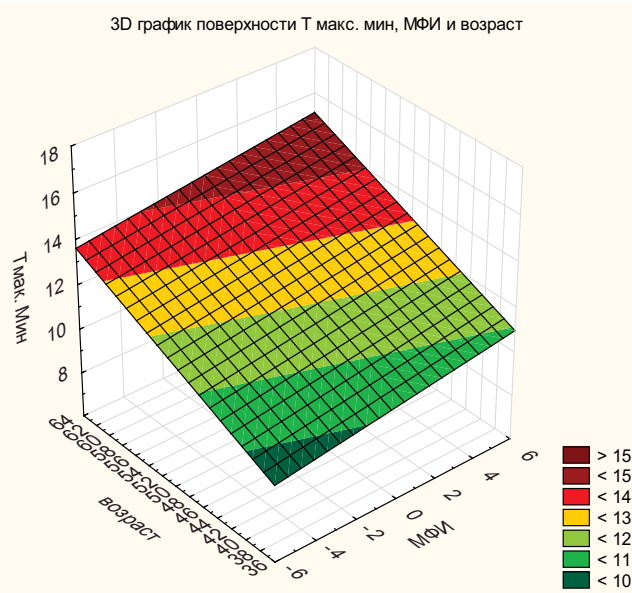


Рисунок 3. Корреляционные связи между $T_{\text{макс' мин}}$ МФИ и возрастом пациента

Функциональное состояние печени зависело от возраста пациента и сохранности резервов адаптации (рис. 3). Чем старше человек и ниже реабилитационные возможности организма, тем хуже поглотительная функция печени. Печень является биохимической лабораторией в организме человека, и сохранность ее основных функций важна для всех видов обмена веществ, что, в конечном итоге, обеспечивает способность организма поддерживать постоянство внутренней среды в изменяющихся условиях внешней среды. Следовательно, важно при обследовании пациентов с сахарным диабетом обращать внимание не только на основные биохимические показатели, характеризующие функциональное состояние печени, но и оценивать реабилитационные возможности организма, просчитывать реабилитационный прогноз для каждого пациента, так как эти две составляющие взаимосвязаны друг с другом.

Экскреторная функция печени у обследованных пациентов существенно зависела от массы тела и возраста (рис. 4). Увеличение массы тела сопровождается жировой инфильтрацией гепатоцитов и замедляет экскреторную функцию печени, а с возрастом физиологически увеличивается вес в связи с замедлением скорости основного обмена, уменьшением физической активности человека. Наличие этих двух состояний двойне ухудшает функцию печени.

Как показывает кластерный анализ (рис. 5) $T_{\text{макс}}$ сильно связан с длительностью сахарного диабета и уровнем гликогемиоглобина. Сохранность реабилитационных возможностей зависит от состояния в большей степени поглотительной функции печени, уровня компенсации углеводного обмена, состояния жирового обмена и длительности сахарного диабета.

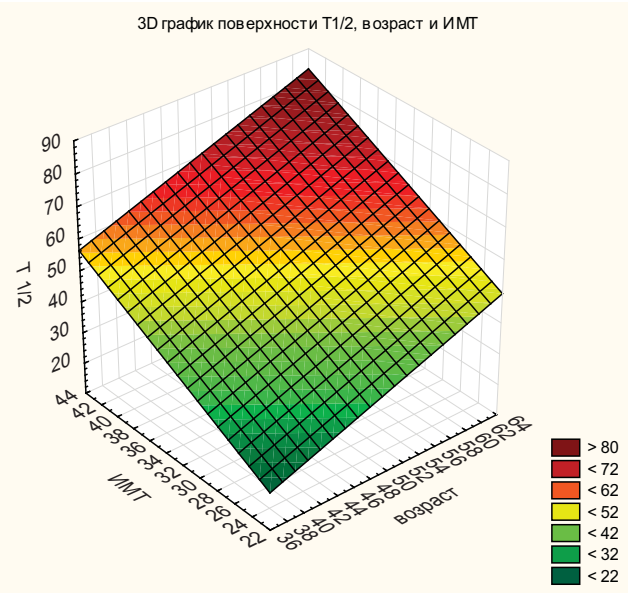


Рисунок 4. Корреляционные связи между $T_{1/2}$, ИМТ и возрастом пациента

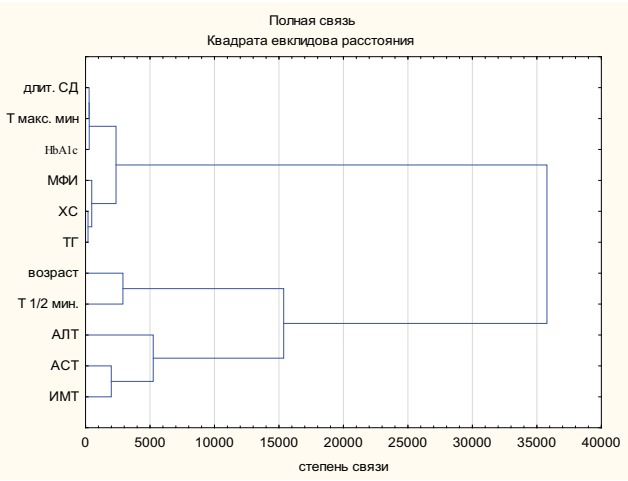


Рисунок 5. Иерархическая диаграмма распределения статистически значимой взаимосвязи между признаками (кластерный анализ)

Выводы

У большинства обследованных пациентов с сахарным диабетом 2 типа были выявлены изменения как структуры печени по типу жировой инфильтрации по данным ультразвукового исследования, так и функциональные нарушения по данным динамической гепатобилисцинтиграфии. В большей степени страдала экскреторная функция гепатоцитов. У 4 (22,2%) пациентов по данным биохимического анализа крови был выявлен стеатогепатит. Была получена достоверная связь между состоянием поглотительной функции печени, давностью сахарного диабета и компенсаций углеводного обмена. Экскреторная функция печени в большей степени зависела от возраста пациентов, а также длительности

заболевания, массы тела и уровня гликогемоглобина. Реабилитационные возможности организма определялись сохранностью поглотительной функции печени, давностью сахарного диабета, компенсацией углеводного обмена и состоянием жирового обмена. Расчет МФИ, основанный на показателях состояния сердечно-сосудистой системы и связанный с функциональным состоянием печени, может быть использован на практике для оценки реабилитационных возможностей организма и разработке адекватной лечебной тактики исходя из полученных результатов.

А

Список литературы:

1. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Методические рекомендации. М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2009; 20.
2. Климентьева Г.И., Курникова И.А., Маслова И.С., Мерзлякова О.Г. Проблема коморбидности у больных метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа. Материалы III

научно-практической конференции эндокринологов УФО «Актуальные проблемы современной эндокринологии», 13 июня 2013: 47–49.

3. Национальное руководство по радионуклидной диагностике. Под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. Изд. STT, Томск, 2010; 686.
4. Никитин И.Г. Скрининговая программа по выявлению распространенности неалкогольной жировой болезни печени и определению факторов риска развития заболевания. Российские Медицинские Вести. 2010; XV(1): 41–6.
5. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство». 2011; 808.
6. Трусов В.В., Данилова М.Л. Динамическая гепатобилисцинтиграфия в диагностике хронического бескаменного холецистита, ассоциированного с сахарным диабетом. Фундаментальные исследования. 2008; 1: 118–119.
7. Филиппов Ю. Гастроэнтерологические нарушения при диабетической нейропатии. Врач. 2011; 4: 96–101.

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

РОЛЬ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА В ФУНКЦИИ БЕТА-КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА.

THE IMPACT OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE ON ISLET FUNCTION IN TYPE 2 DIABETES

Yan L., Wang S., Fu Y., Wang X., Zheng X., Zheng Y., Liu X.
Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2015 Mar; 54(3):197-200.

Цель исследования: оценка влияния стеатогепатита на функцию бета-клеток поджелудочной железы у пациентов страдающих сахарным диабетом 2 типа.

Методы

В исследование было включено 213 пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Диагноз неалкогольного стеатогепатита был подтвержден при УЗИ. Пациенты были разделены на 2 группы: пациенты, страдающие сахарным диабетом 2 типа в сочетании с неалкогольным стеатогепатитом, и пациенты, страдающие сахарным диабетом 2 типа без признаков неалкогольного стеатогепатита. Оценивались: АЛТ, АСТ, ГГТП, уровень липидов, гликозилированный гемоглобин, фруктозамин, уровень глюкозы натощак, уровень инсулина и глюкозы через 2 часа после еды, уровень инсулина после нагрузки 75 г глюкозы. Выраженность инсулинорезистентности оценивались с помощью индексов HOMA-IR и HOMA-β.

Результаты

У 51% пациентов из всех включенных в исследование был выявлен неалкогольный стеатогепатит. Индексы инсулинорезистентности были статистически значимо более высокие в группе пациентов с сахарным диабетом и несахарным стеатогепатитом (индекс HOMA-IR [4.76 (2.83, 7.21) и 2.79 (1.76, 4.37) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа без признаков неалкогольного стеатогепатита, $p < 0,05$]; индекс HOMA-β [49.18 (37.78, 85.09) и 29.50 (18.09, 45.54) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа без признаков неалкогольного стеатогепатита, $p < 0,05$]. Индексы инсулинорезистентности были значимо выше у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и неалкогольным стеатогепатитом и нормальными показателями печеночных ферментов (индекс HOMA-IR [6.28 (2.87, 8.17) и 2.95 (2.07, 3.66) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, стеатогепатитом и измененными показателями печеночных ферментов, $p < 0,05$], индекс HOMA-β [59.18 (37.78, 85.09) и 30.59 (28.56, 34.49) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, стеатогепатитом и измененными показателями печеночных ферментов, $p < 0,05$]

Выводы

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа и неалкогольным стеатогепатитом имеют более выраженные проявления инсулинорезистентности, чем пациенты без признаков неалкогольного стеатогепатита. Функция бета-клеток у этой группы пациентов компенсаторно возрастала, тогда как у пациентов с нарушением функции печени активность бета-клеток снижается.

Зайцев А.А.^{*1}, Клочков О.И.²¹ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Минздрава России,²ГБУЗ Вороновская больница Департамента здравоохранения г. Москвы

КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ТЕРАПИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ: ОЦЕНКА КЛИНИКО- ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Резюме

Публикация посвящена анализу клинической и экономической эффективности применения комбинированных лекарственных препаратов для симптоматической терапии острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Представленные результаты демонстрируют более высокую клиничко-экономическую целесообразность терапии ОРВИ с использованием препарата Инфлюнет® по сравнению с альтернативным лечением. Применение комбинированных лекарственных средств сопровождается меньшим числом нежелательных явлений, нежели использование «набора» монокомпонентных препаратов для лечения ОРВИ и экономически более рентабельно для пациента.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, комбинированные препараты, клиничко-экономический анализ.

Abstract

The publication is dedicated to the analysis of clinical and cost effectiveness of the combination of drugs for the symptomatic treatment of acute respiratory viral infections. The presented results demonstrate a higher clinical and economic feasibility of treatment of acute respiratory viral infections using the drug Inflyunet® compared with alternative treatment. The use of combined drugs associated with less adverse effects than the use of "set" monocomponent preparations for the treatment of acute respiratory viral infections and it is economically more cost-effective for the patient.

Key words: acute respiratory viral infection, a combination of drugs, the clinical and economic analysis.

ЛС — лекарственные средства, НЯ — нежелательные явления, ОРВИ — острые респираторные вирусные инфекции

Введение

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), в настоящее время являются, пожалуй, самыми распространенными и социально значимыми заболеваниями. Считается, что едва ли не каждый человек ежегодно переносит 2 — 3 эпизода ОРВИ в год [1–3]. Столь высокая заболеваемость ассоциируется со значительными экономическими потерями, прежде всего за счет большого числа нетрудоспособных пациентов [3–4].

Под термином ОРВИ понимают гетерогенную группу заболеваний, этиологическими агентами которых являются различные респираторные вирусы, преимущественно поражающие эпителий верхних дыхательных путей, и сопровождающиеся ринореей, общим недомоганием, гипертермией, першением и болью в горле, кашлем [3, 5]. Вариабельность клинических проявлений ОРВИ обусловлена многообразием этиологических агентов данного заболевания. Однако стоит отметить, что наиболее актуальная се-

зонная заболеваемость, ассоциированная со значительным числом заболевших, обусловлена либо риновирусной инфекцией либо вирусами гриппа. Так, развернутая клиническая картина при поражении риновирусом наблюдается спустя 10 — 12 часов от заражения. Напротив, при гриппе инкубационный период может достигать 7 дней (в среднем 2 дня). Характерной чертой риновирусной инфекции является поражение эпителия носовой полости (клинически — насморк, чихание, ринорея). Лихорадка чаще всего отсутствует, наблюдается лишь небольшой субфебрилитет. Напротив, гриппозная инфекция манифестирует чаще всего с резкого подъема температуры тела до 38 — 40°C, сопровождающегося ознобом, болями в мышцах, головной болью и выраженной общей слабостью. Вирусы гриппа способны поражать эпителий как верхних, так и нижних дыхательных путей с возможным развитием острого трахеобронхита (клинически проявляется сухим, надсадным кашлем), бронхолита с синдромом обструкции. Общий спектр клинических проявлений ОРВИ включает в себя общетоксические симпто-

*Контакты. E-mail: a-zaicev@yandex.ru. Телефон: (916) 558-32-12

мы — повышение температуры тела, головную боль, слабость, вялость, боли в мышцах, суставах и пр., а также местные реакции — насморк, боль в горле, кашель и пр. Для их купирования используют несколько групп лекарственных препаратов: в первую очередь, жаропонижающие средства и анальгетики; для уменьшения проявлений насморка применяют деконгестанты — местные либо системные, антигистаминные препараты; противокашлевые средства, муколитические препараты и пр. Очевидно, что данный перечень был бы неполным без полосканий, орошений горла антисептическими растворами, различных пастилок/леденцов, уменьшающих болезненные проявления в горле, и многое другое.

Такое количество лекарственных средств (ЛС) из разных фармакологических групп, наличие множества аналогов является неудобным для любой категории больных, как с точки зрения удобства приема и дозирования препаратов (высокий риск развития нежелательных явлений, низкая комплаентность пациентов), так и экономической стороны. Напротив, при использовании комбинированных форм присутствует возможность одновременно воздействовать на ряд основных симптомов простуды, что является удобным для пациента [6–11]. Помимо этого, считается, что применение комбинированных препаратов характеризуется меньшими затратами, чем отдельная симптоматическая терапия, и низким риском возникновения нежелательных явлений вследствие подобранной рецептуры, однако подобного рода отечественный клинико-экономический анализ не проводился.

Рецептура большинства комбинированных препаратов стандартная, позволяющая за счет наличия анальгетика-антипиретика купировать гипертермию, болевой синдром, посредством системного деконгестанта нередко в сочетании с антигистаминным препаратом справляться с насморком, функции патогенетического средства чаще всего выполняет аскорбиновая кислота. Основными требованиями, предъявляемыми к мультисимптомному средству, являются [6]:

- наличие в структуре не более трех активных ингредиентов из различных фармакологических групп, и не более одного активного вещества из каждой фармакологической группы, применяемых для купирования симптомов ОРВИ;
- каждый активный ингредиент должен присутствовать в эффективной и безопасной концентрации;
- препарат должен использоваться только при наличии нескольких симптомов одновременно;
- выбор препарата основывается на соответствии конкретных симптомов инфекции наличию активных веществ в его составе.

В числе современных требований к эффективной и безопасной концентрации ЛС, входящих в рецеп-

туру комбинированного препарата стоит выделить: наличие безопасной суточной дозировки парацетамола, которая не должна превышать 1,0 — 1,5 г (высокий риск лекарственного поражения печени при использовании более высоких доз), суточная доза фенилэфрина не должна превышать 50 — 60 мг (риск развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы у больных с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца), наличие эффективной дозировки аскорбиновой кислоты (суточная потребность здорового человека составляет 60 — 100 мг в зависимости от возраста, а при простуде возрастает до 500 — 1500 мг). Стоит заметить, что при анализе соответствия вышеуказанным «правилам» представленных на фармацевтическом рынке РФ мультисимптомных средств круг потенциально эффективных и безопасных препаратов значительно сужается. В этой связи интерес вызывает относительно недавно зарегистрированный для лечения простуды и гриппа комбинированный препарат Инфлюнет[®], доступный в различных лекарственных формах (саше, капсулы) и созданный с учетом современных требований безопасности. В рецептуру препарата входят: парацетамол — 350 мг, фенилэфрина гидрохлорид в дозе 5 мг, аскорбиновая кислота — 300 мг, рутозид — 20 мг и янтарная кислота — 120 мг [12]. Обращает на себя внимание, что содержание парацетамола соответствует современным требованиям безопасности, а разовая доза фенилэфрина уменьшена до 5 мг по сравнению со стандартной дозой в 10 мг, реализованной во всех других комбинированных средствах. Инновационным моментом, реализованным в препарате Инфлюнет[®], является наличие в рецептуре мощного антиоксидантного комплекса, препятствующего образованию свободных радикалов и оказывающего стабилизирующее действие на проницаемость сосудистой стенки. Входящая в состав янтарная кислота усиливает биохимические и физиологические восстановительные процессы, обладает иммуномодулирующим действием, способствует активизации энергетических процессов, помогает нормализовать проницаемость клеточных мембран. В сочетании с другими ЛС янтарная кислота может усиливать их действие, и одновременно уменьшать токсические эффекты. Янтарная кислота совместно с аскорбиновой кислотой оказывают оптимизирующее влияние на метаболические процессы, что позволяет снижать дозировки парацетамола и фенилэфрина, без потери их эффективности. Теоретически это означает, что риск развития побочных эффектов также существенно снижается.

С учетом потенциальной эффективности и безопасности применения препарата Инфлюнет[®] в купировании симптомов простуды нами проведен сравнительный клинико-экономический анализ его использования в реальной клинической практике в сравнении с другим широко используемым мульти-

симптомным ЛС Ринза и лечением без использования комбинированных препаратов.

Материалы и методы

Для определения эффективности купирования симптомов простуды и безопасности лечения нами проанализированы более 130 карт амбулаторных больных, обратившихся за медицинской помощью по поводу ОРВИ, для анализа отобрано 103 амбулаторные карты пациентов с ОРВИ легкой и средней степени тяжести, с неосложненным течением и длительностью заболевания не более 48 часов. Из них отдельные группы сформировали 35 пациентов, которым была назначена терапия с использованием ЛС Инфлюнет® (в дальнейшем 1 группа), 31 больной получал препарат Ринза (2 группа) и 34 пациентам по данным амбулаторных карт назначалось лечение без использования комбинированного лекарственного средства (группа 3).

Клиническая эффективность симптоматической терапии оценивалась по следующим конечным точкам: сроки купирования лихорадки, длительность сохранения других симптомов заболевания, продолжительность периода временной нетрудоспособности пациента. Для оценки переносимости фармакотерапии анализировались все жалобы пациентов, связанные с проводимым лечением.

В ходе экономического анализа нами рассчитывались: средняя стоимость терапии с использованием препарата Инфлюнет®, Ринза и монокомпонентных ЛС, использовавшихся при симптоматическом лечении ОРВИ. В экономическом анализе учитывались прямые (расходы на лекарственные препараты) и косвенные затраты (потери больного вследствие временной нетрудоспособности). При оценке ценовых параметров использовались усредненные данные о стоимости лекарственных препаратов в аптеках г. Москвы [16].

Средний возраст включенных в анализ 103 больных с диагнозом острая респираторная вирусная инфекция по типу ринофарингита составил $23,2 \pm 7,2$ года, из них 91 — мужчины, 12 женщин. У всех больных заболевание начиналось остро, и все пациенты обратились за медицинской помощью в период до 48 часов от начала заболевания. Анализ клинико-лабораторной картины заболевания не выявил каких-либо существенных различий между группами. Чаще всего больные предъявляли жалобы на повышение температуры тела — 100%, общую слабость и недомогание — 84,5%, заложенность носа — 74,8%, головную боль — 72,8%, сухой кашель — 63%, боли в мышцах — 45,6%. При анализе лабораторных данных отмечено, что количество лейкоцитов в среднем составляло $6,2 \pm 2,4$ ($\times 10^9/\text{л}$), СОЭ составляла $10,3 \pm 5,1$ мм.

Результаты

Согласно полученным из амбулаторных карт данным, на фоне применения препарата Инфлюнет® (группа 1) уже на 2 сутки терапии отмечалось существенно снижение выраженности таких симптомов ОРВИ, как повышение температуры тела, заложенность носа, головная боль, ломота в суставах, общая слабость и недомогание. Сроки купирования лихорадки составляли $2,6 \pm 1,1$ суток. В подавляющем числе случаев (77%) к 5 суткам терапии наблюдалось купирование основных симптомов заболевания. У 3 пациентов сохранялись жалобы на редкий сухой кашель, у 5 остаточные явления в виде общей слабости. В среднем купирование основных симптомов заболевания наблюдалось через $4,5 \pm 0,5$ суток, соответственно, длительность лечения препаратом Инфлюнет® составила в среднем $4,5 \pm 0,5$ суток.

Согласно изученным данным было отмечено, что у трех пациентов (8,5%), составивших группу 1 наблюдались нежелательные явления (НЯ) со стороны желудочно-кишечного тракта (боли, тяжесть в животе, возможно связанные с приемом препарата).

В группе больных, которым был назначен комбинированный препарат Ринза, сроки купирования лихорадки составили $3,4 \pm 0,7$ суток. Большинство пациентов отмечало существенное снижение выраженности таких симптомов ОРВИ, как заложенность носа, головная боль, ломота в суставах, общая слабость и недомогание к 3-м суткам от начала лечения. В среднем, купирование основных симптомов заболевания наблюдалось через $5,4 \pm 1,5$ суток. Длительность лечения препаратом Ринза составила в среднем $5,5 \pm 1,4$ суток.

Анализ жалоб больных, возникших на фоне лечения, позволил оценить наличие нежелательных явлений, которые наблюдались у 4 пациентов: у трех — боли, тяжесть в животе, возможно связанные с приемом препарата, у одного пациента наблюдалась тахикардия выше 120 в минуту, которую он связывал с проводимой терапией.

В группе пациентов с ОРВИ, которым назначалось симптоматическое лечение без использования комбинированных ЛС, а использовались монокомпонентные препараты (ацетилсалициловая кислота, парацетамол, бромгексин, амброксол, аскорбиновая кислота либо поливитаминные комплексы, антигистаминные препараты, местные деконгестанты — нафазолина нитрат, ксилометазолин) отмечено, что существенно снижение выраженности таких симптомов ОРВИ, как повышение температуры тела, заложенность носа, головная боль, ломота в суставах, общая слабость и недомогание наблюдалось на 3-и сутки лечения. Сроки купирования лихорадки на фоне терапии составили $3,5 \pm 1,2$ суток. В среднем

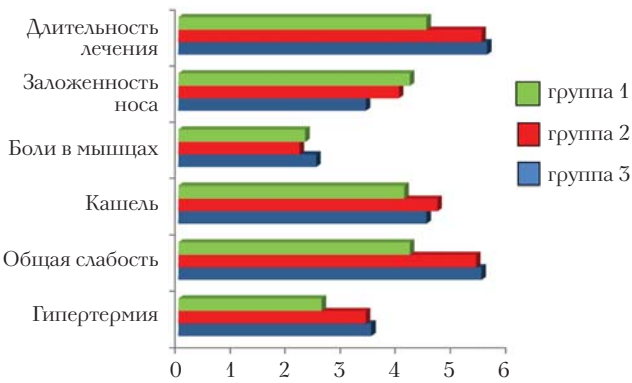


Рисунок 1. Средние сроки купирования симптомов ОРВИ по группам (сутки)

купирование основных симптомов заболевания наблюдалось через $5,4 \pm 1,3$ суток. Длительность лечения в группе 3 составила в среднем $5,6 \pm 1,2$ суток. Анализ отмеченных пациентами нежелательных явлений, возможно связанных с лечением, показал, что у 6 больных наблюдались НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (боли, тяжесть в животе), в одном случае наблюдалась аллергическая реакция по типу крапивницы, потребовавшая назначения антигистаминных препаратов (супрастин).

При анализе сравнительной клинической эффективности (сроки купирования лихорадки, основных симптомов заболевания, длительность терапии) отмечено, что применение комбинированного препарата Инфлюнет® сопровождалось более быстрым купированием лихорадки и других симптомов ОРВИ по сравнению с терапией препаратом Ринза и использованием монокомпонентных ЛС (рис. 1). В группе 3 отмечено более быстрое купирование такого симптома, как насморк, что, вероятно, связано с применением местных деконгестантов. При этом остальные исследуемые показатели, включая динамику изменений показателей периферической крови на фоне лечения оказались сопоставимыми.

Лечение ОРВИ комбинированным препаратом Инфлюнет® позволяет сократить сроки лечения до $4,5 \pm 0,5$ суток, против $5,5 \pm 1,4$ дня в группе 2 (Ринза) и $5,6 \pm 1,2$ суток в группе 3 — табл. 1. Препараты Инфлюнет® и Ринза продемонстрировали хорошую переносимость, тогда как симптоматическая фармакотерапия в группе 3 (без использования комбинированных ЛС) характеризовалась значимо более высокой частотой НЯ ($8,5\%$ в группе 1; $12,9\%$ в группе 2 и $20,6\%$ в группе 3).

Клинико-экономический анализ показал, что средняя стоимость терапии с применением препарата Инфлюнет® составляет в среднем $450,1 \pm 55$ рублей. При использовании препарата Ринза средняя стоимость расходов, связанных с лечением составляет 147 ± 55 рублей, в случае симптоматической терапии

Таблица 1. Сравнительный анализ эффективности и безопасности режимов симптоматической фармакотерапии ОРВИ

	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Сроки купирования лихорадки, сутки	$2,6 \pm 1,1$	$3,4 \pm 0,7$	$3,5 \pm 1,2$
Сроки купирования основных симптомов заболевания, сутки	$4,6 \pm 0,9$	$5,4 \pm 1,5$	$5,4 \pm 1,3$
Длительность лечения, сутки	$4,5 \pm 0,9$	$5,5 \pm 1,4$	$5,6 \pm 1,2$
Частота нежелательных явлений, %	8,5	12,9	20,6

без использования комбинированных ЛС затраты на покупку препаратов составляют в среднем $169,9 \pm 39,9$ рублей. В тоже время, с учетом меньших сроков купирования основных симптомов заболевания и меньшей длительностью лечения в группе 1 в среднем на одни сутки, т.е. за счет более короткого срока временной нетрудоспособности, лечение препаратом Инфлюнет® является экономически более рентабельным для больного. Например, при заработной плате в 50 тысяч рублей в месяц, средний дневной заработок составляет (21 рабочий день) $2\,380,9$ рублей. В тоже время за один день временной нетрудоспособности (при общей продолжительности временной нетрудоспособности более 3-х суток) максимальная компенсация по больничному листу для больного составит $1\,632,88$ рубля (т.е. пациент недополучит разницу в $747,12$ рублей). Таким образом, материальные потери пациента, получающего лечение с применением препарата Ринза уже составят $894,12$ рублей, а в случае симптоматической терапии без использования комбинированных ЛС — 917 рублей.

Обсуждение

ОРВИ до настоящего времени являются одной из наиболее актуальных проблем практического здравоохранения ввиду чрезвычайно высокого уровня заболеваемости. Так, в России каждый год регистрируется порядка $27,3 - 41,2$ млн. случаев респираторных инфекций, на которые в структуре общей заболеваемости приходится до 40% дней нетрудоспособности [13]. Столь высокая заболеваемость ОРВИ напрямую ассоциируется с обременительными экономическими потерями, в первую очередь, за счет косвенных издержек, связанных с потерей больными трудоспособности. В частности, в США косвенные потери только от гриппа составляют порядка $10-15$ миллиардов долларов в год [3]. Немаловажны и материальные расходы пациентов, вынужденных покупать целый ряд лекарственных препаратов. Например, в Москве ежегодно на лечение ОРВИ тратится до 20 млн. рублей [14].

Важной проблемой также является чрезмерная насыщенность рынка фармацевтической продукции для симптоматического лечения ОРВИ. Не секрет, что огромное разнообразие лекарственных средств, их форм и путей введения, различная стоимость могут поставить в тупик не только пациента, но и врача. Не стоит забывать и о потенциальной опасности многих препаратов, а тем более их сочетаний [15]. Отдельной строкой и перспективной альтернативой необходимо выделить возможность применения комбинированных препаратов для лечения ОРВИ [9–11, 16]. Возможность одновременно воздействовать на многие симптомы вирусной инфекции является удобной для пациента. Помимо этого считается, что применение комбинированных препаратов характеризуется меньшими затратами, чем использование нескольких отдельных средств для симптоматической терапии ОРВИ, однако подобного рода анализа в отечественной литературе не публиковалось.

Стоит заметить, что мультисимптомные средства в настоящее время завоевали большую популярность. Объем рынка данных препаратов характеризуется неуклонным ростом (на 10–15% ежегодно), занимая до 90% объема сегмента средств для симптоматической терапии ОРВИ в денежном отношении и более 60% в упаковках. На фармацевтическом рынке РФ присутствует более чем полсотни различных комбинированных форм, в том числе и для безрецептурного отпуска, поэтому проблема выбора препарата для конкретного случая заболевания представляется нелегкой задачей. С учетом современных требований, предъявляемых к комбинированным ЛС перспективным препаратом является Инфлюнет[®], рецептура которого содержит помимо «стандартного» набора (парацетамол, фенилэфрин, аскорбиновая кислота) еще рутозид и янтарную кислоту. Последний элемент является мощным антиоксидантом, препятствующим образованию свободных радикалов, оказывает стабилизирующее действие на проницаемость сосудистой стенки и в сочетании с другими ЛС может усиливать их действие, и одновременно уменьшать токсические эффекты, что позволило уменьшить дозировки парацетамола и фенилэфрина.

Стоит отметить, что российских данных по оценке клинко-экономической эффективности современных комбинированных ЛС для симптоматической терапии ОРВИ в доступной литературе не найдено, что определяет потребность в проведении подобного рода анализа. Нам представлялось актуальным проанализировать рентабельность применения комбинированного препарата Инфлюнет[®] в сравнении с мультисимптомным ЛС Ринза и лечением ОРВИ без использования комбинированных препаратов. В результате оценки оказалось, что терапия ОРВИ с использованием препарата Инфлюнет[®] продемонстрировала более высокую клинко-экономическую

целесообразность по сравнению с альтернативной, несмотря на более высокую стоимость. Применение комбинированных ЛС сопровождается меньшим числом нежелательных явлений, нежели использование «набора» монокомпонентных препаратов для лечения ОРВИ и экономически более рентабельно.

А

Список литературы:

1. Gwaltney J. The common cold. In: Mandell G.L., Bennet J.F., Dolin R., eds. Principles and practice of infectious diseases, 5th edn. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 651–65.
2. Allen P., Simenson S. Management of common cold symptoms with over-the-counter medications: clearing the confusion. Postgrad Med. 2013; 125 (1): 73–81.
3. Бартлетт Дж. Инфекции дыхательных путей. Пер. с англ. М.: Бином, 2000; 192.
4. Зайцев А.А. Фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций. Терапевтический архив. 2013; 3: 102–106.
5. Синопальников А.И. Простуда. В книге «Внебольничные инфекции дыхательных путей». Москва 2007: Премьер МТ, Наш Город; 131–144.
6. Lowenstein S., Parrino T. Management of the Common Cold. Advances in Internal Medicine, Vol 32, 1987, p. 207–34.
7. Mizoguchi H., Wilson A., Jerdack G., et al. Efficacy of a single evening dose of syrup containing paracetamol, dextromethorphan hydrobromide, doxylamine succinate and ephedrine sulfate in subjects with multiple common cold symptoms. Int J Clin Pharmacol Ther. 2007; 45(4): 230–6.
8. De Sutter A., van Driel M., Kumar A., et al. Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 2: CD004976. doi: 10.1002/14651858.CD004976.
9. Жаркова Н.Е. Симптоматическое лечение ОРВИ: будущее за комбинированными препаратами. Русский медицинский журнал. 2007; 22: 1636.
10. Кузнецова О.Ю., Плешанова Ж.В. Место современных комбинированных препаратов в лечении острых респираторно-вирусных инфекций в амбулаторной практике. Consilium Medicum. 2012; 3 (12): 74–83.
11. Зайцев А.А. Острые респираторные вирусные инфекции: преимущества комбинированных препаратов. Лечащий врач. 2008; 2: 78–79.
12. Доступно на: <http://www.anvilab.ru/node/138>
13. По данным отчетов Федерального государственного учреждения здравоохранения «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора РФ». Available at: <http://www.fcgsen.ru/>.
14. Белоусов Ю.Б., Карпов О.И., Леонова М.В. Клинко-экономическая оценка средств, применяемых для профилактики и лечения ОРВИ. Доступно на: <http://medi.ru/doc/g0430305.htm>
15. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г., Зырянов С.К. Эффективность и безопасность лекарственных средств, применяемых при ОРВИ и гриппе. Русский медицинский журнал 2004; 2: 80–82.
16. Пчелинцев М. В. Новые клинко-фармакологические аспекты симптоматической терапии ОРВИ и гриппа. Русский медицинский журнал 2009; 14 (17): 924–928.
17. Доступно на: www.medlux.ru

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



ИНФЛЮНЕТ® – СОДЕРЖИТ ПЯТЫЙ ЭЛЕМЕНТ!



КОМБИНИРОВАННЫЙ ИННОВАЦИОННЫЙ ПРЕПАРАТ

ОТ ПРОСТУДЫ И ГРИППА

С АНТИОКСИДАНТНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

СОДЕРЖИТ «ПЯТЫЙ ЭЛЕМЕНТ» — ЯНТАРНУЮ КИСЛОТУ,
МЕНЯЮЩУЮ СВОЙСТВА ОСТАЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ ПРЕПАРАТА!



ПАРАЦЕТАМОЛ оказывает жаропонижающее действие
ФЕНИЛЭФРИН быстро снижает заложенность носа
АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА повышает защитные силы организма
РУТОЗИД уменьшает проницаемость капилляров, снимает воспаление и укрепляет сосуды
ЯНТАРНАЯ КИСЛОТА усиливает положительное действие всех компонентов и уменьшает проявление токсических эффектов

Реклама. Регистрационные удостоверения № ЛСП-003416/10 и № ЛСП-003417/10.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ!

Г.И. Сторожаков¹, А.Г. Цветкова^{*1,2}, Л.Ю. Ильченко¹,
Н.Н. Мерзликина^{1,2}, И.Г. Федоров^{1,2}, Н.В. Петренко²

¹Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²Федеральное государственное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 12 Департамента здравоохранения города Москвы», Россия

BIFIDOBACTERIUM, КАК ВОЗМОЖНАЯ ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ СЕПСИСА У ПАЦИЕНТА С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Резюме

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — редкое осложнение (0,34–1,33%) цирроза печени (ЦП). Диагностика ИЭ остаётся трудной задачей для практикующих врачей. ИЭ у пациента был установлен на основании 1 большого (положительный посев гемокультуры) и 3 малых (ревматической порок сердца, лихорадка, васкулит) критериев по Duke. Особенностью случая явилось выявление нетипичного возбудителя ИЭ — *Bifidobacterium*.

Ключевые слова: цирроз печени, инфекционный эндокардит, *Bifidobacterium*.

Abstract

Infective endocarditis (IE) is a rare complication (0,34–1,33%) of liver cirrhosis (LC). Diagnosis of IE remains a challenge for clinicians. The patient with IE was diagnosed on the basis of 1 large (positive seeding cultures) and 3 small (rheumatic heart disease, fever, vasculitis) criteria by Duke. The peculiarity of the case was the identification of atypical pathogen IE — *Bifidobacterium*.

Key words: liver cirrhosis, infective endocarditis, *Bifidobacterium*.

АБТ — антибактериальная терапия, АД — артериальное давление, АЖ — асцитическая жидкость, БТ — бактериальная транслокация, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ВРВП — варикозно расширенные вены пищевода, ГРС — гепаторенальный синдром, ДВС-синдром — диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИМТ — индекс массы тела, ИО инфекционные осложнения, ИФА — иммуноферментный анализ, ИЭ — инфекционный эндокардит, КТ — компьютерная томография, ПВТ — противовирусная терапия, ПГ — портальная гипертензия, ПОН — полиорганная недостаточность, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ПЭ — печеночная энцефалопатия, ПЯЛ — полиморфно-ядерные лейкоциты, СБП — спонтанный бактериальный перитонит, СВР — системная воспалительная реакция, ТСЧ — тест связи чисел, ФК — функциональный класс, ХГВ — хронический гепатит В, ХЗП — хронические заболевания печени, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦП — цирроз печени, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия, ЭОС — электрическая ось сердца, ЭхоКГ — эхокардиография

Цирроз печени (ЦП), по определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), — диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов. ЦП — финальная стадия хронических заболеваний печени (ХЗП).

ЦП важная медицинская и социальная проблема. В России ежегодно от ЦП умирает около 50 000 человек. ЦП — шестая по частоте причина смерти в России, опередившая раки желудка и толстой кишки [20].

Инфекционные осложнения (ИО) развиваются, по данным литературы, у 38–47% больных ЦП, представляют серьезную проблему в лечении и приводят к летальному исходу в 25% случаев [12]. Наиболее

часто при ЦП диагностируются: спонтанный бактериальный перитонит — СБП (8–32%), пневмония (4–21%), инфекция мочевыводящих путей (5–20%), спонтанная бактериальная эмпиема плевры (13%), бактериемия (7–20%), инфекционный эндокардит — ИЭ (0,34–1,33%) [18]. Наиболее часто инфекции при ЦП обусловлены грамотрицательными бактериями: в 80% случаев при СБП, в 68% — при инфекции мочевыводительной системы. Грамположительная флора у 50% пациентов с ЦП встречается при бактериемии, развившейся вследствие выполнения инвазивных манипуляций, и в 50% случаев является причиной развития внутрибольничных инфекций [4].

ИО при ЦП возникают на фоне вторичного иммунодефицита, обусловленного как нарушениями отдель-

*Контакты. E-mail: nastik.07@bk.ru. Телефон: (916) 607-03-34

ных звеньев клеточного и гуморального иммунитета, вызванных длительным приемом алкоголя, вирусной персистенцией, аутоиммунными механизмами, так и комплексным повреждением, развивающимся под влиянием внешней среды и образа жизни. Основными причинами развития бактериальной инфекции у больных ЦП являются: выраженное снижение синтетической функции печени, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП), низкий уровень белка в асцитической жидкости (АЖ), феномен бактериальной транслокации, явления вторичного иммунодефицита [1,14].

ИЭ — редкое осложнение ЦП. Описано его развитие на фоне алкогольного, аутоиммунного, первичного билиарного цирроза. В качестве возбудителей преобладают грамположительные микроорганизмы, *Staphylococcus aureus* (*St. aureus*) и бактерии рода *Streptococcus*. В ряде случаев ИЭ возникает на фоне генерализованной пневмококковой инфекции, которая наиболее часто, кроме эндокардита, вызывает менингит и пневмонию. Часто данной инфекции предшествуют желудочно-кишечные кровотечения, другие бактериальные инфекции (СБП, мочевиная инфекция и др.). Летальность достигает 80% [13].

Предрасполагающими факторами развития ИЭ могут быть различные диагностические, инвазивные манипуляции, протезирование клапанов сердца, наличие клапанных пороков у пациентов с ЦП [13]. Клиническая картина характеризуется наличием длительной лихорадки, нарастающей слабостью, прогрессированием печеночной энцефалопатии (ПЭ). Наблюдаются изменения аускультативной картины — появление шумов в сердце. Поражается преимущественно митральный клапан, в большинстве случаев на фоне его врожденных или приобретенных аномалий. Основными диагностическими опциями являются: анализы крови, эхокардиография (ЭхоКГ) с доплеровским исследованием (трансторакальное и чреспищеводное), микробиологический (посевы крови) и серологический методы исследования, ЭКГ в динамике, рентгенограмма грудной клетки. Диагностика ИЭ остаётся трудной задачей для практикующих врачей, особенно на начальных этапах развития болезни. Это во многом обусловлено атипичным рецидивирующим течением эндокардита под различными “масками”, отрицательными результатами бактериологического исследования крови, частым выявлением ложнонегативных ЭхоКГ-признаков болезни.

В качестве иллюстрации приводим описание случая ИЭ у пациента с ЦП. К., 57 лет, фрезеровщик по профессии, с 2008 г. наблюдался в нашей клинике — гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ «ГКБ № 12 ДЗМ». В 1998 г., со слов пациента, по месту жительства был установлен диагноз хронического гепатита В (ХГВ), противовирусная терапия (ПВТ)

ему не проводилась. В течение 10 лет ежедневное употребление 0,5–0,7 л крепких алкогольных напитков. С 2008 г. отметил увеличение живота в объеме, повышение температуры тела до 38 °С. При обследовании выявлены признаки портальной гипертензии (ПГ) — гепатоспленомегалия, гиперспленизм, отечно-асцитический синдром; печеночно-клеточной недостаточности, (ПЭ, гипоальбуминемия, гипокоагуляция). Установлен диагноз ЦП, класс В по Child-Turcotte-Pugh (СРТ), 9 баллов. При оценке терминальной стадии болезни печени (Model for End-Stage Liver Disease) — MELD [15] получено 14 баллов, дискриминантной функции (ДФ) по Maddrey [16] — 12,6.

В связи с выслушиванием впервые появившегося грубого систолического шума во II точке при аускультации сердца был заподозрен ИЭ. Однако, при эхокардиографии (ЭхоКГ) данных за ИЭ получено не было, выявлен стеноз аортального клапана (рис. 1) на фоне кальциноза. Вероятнее всего, изменения клапанного аппарата развились на фоне ранее перенесенного ревматизма.

С февраля 2009 г. пациент отметил нарастание отеков, появление болей и увеличение в объеме живота. При цитологическом исследовании асцитической жидкости (АЖ), выявлено значительное число полиморфно-ядерных лейкоцитов — ПЯЛ (более 250/мл), пролиферация клеток мезотелия; диагностирован СБП. Проводилась антибактериальная терапия (АБТ) цефалоспорины III поколения с положительной динамикой.

В июле 2009 г. течение ЦП осложнилось развитием гепаторенального синдрома (ГРС); уровень сывороточного креатинина превысил 150 мкмоль/л.

В январе 2010 г. (третья госпитализация в нашу клинику) у пациента сохранялись жалобы на увеличение живота в объеме, отеки нижних конечностей,

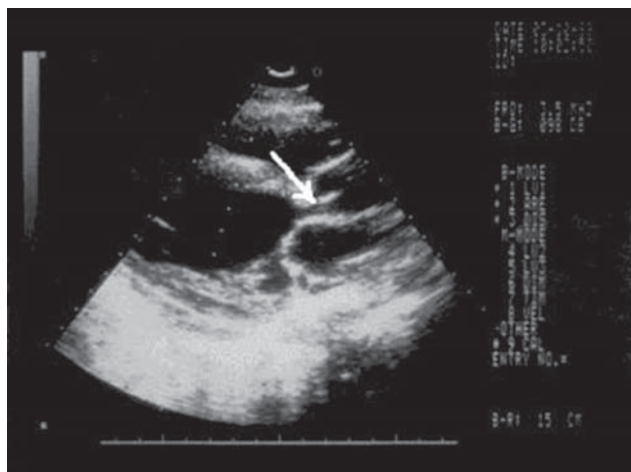


Рисунок 1. Стеноз клапана аорты

общую слабость, одышку при минимальной физической нагрузке. При поступлении состояние пациента средней степени тяжести, в сознании, ориентирован в месте, времени и собственной личности. Тест связи чисел (ТСЧ) — 140 с (норма — до 40 с), что соответствовало III ст. ПЭ. Температура тела в норме. Рост — 173 см, вес — 102 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 34,1 кг/см². Кожные покровы и видимые слизистые бледные, склеры субиктеричные. На коже щек, крыльев носа, верхней половине грудной клетки, на спине — телеангиэктазии. Пальмарная эритема. Периферические отеки голеней и стоп. В легких аускультативно дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах с обеих сторон, хрипы не выслушивались. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 20/мин. Видимая пульсация сосудов шеи не определялась. Левая граница сердца — на 1 см кнаружи от левой срединно-ключичной линии, правая граница сердца — по парастернальной линии, верхняя граница относительной сердечной тупости на уровне III ребра по окологрудинной линии, абсолютной сердечной тупости — на уровне V ребра. Верхушечный толчок — в V межреберье. Тоны сердца приглушены, ритмичные, выслушивался грубый систолический шум в I, II, V точках, ромбовидный, проводящийся на сосуды шеи. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 70 уд/мин. Артериальное давление (АД) — 130 и 80 мм рт. ст. Живот значительно увеличен в объеме за счет свободной АЖ, при пальпации напряжен, безболезненный; объем живота на уровне пупка 110 см. Печень и селезенка пальпации недоступны из-за асцита. Диурез отрицательный, стул обычного цвета.

Учитывая жалобы пациента, данные анамнеза и физикального осмотра был выставлен предварительный диагноз: ЦП смешанной этиологии (хроническая HBV-инфекция + алкоголь), класс С по СРТ (12 баллов). Ревматическая болезнь сердца: комбинированный порок аортального клапана с преобладанием стеноза. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIa. II функциональный класс (ФК) по NYHA (New York Heart Association). Ожирение II ст.

Результаты лабораторного обследования представлены в таблице 1. В динамике показатели MELD составили 15–31 баллов, ДФ по Maddrey — 13,1–22,9. Результаты иммуноферментного анализа (ИФА): HBsAg (+), HBeAg (-), anti-HBvc (+), anti-HBvc IgM (-), anti-HCV (-). С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявлена HBV DNA, HCV RNA не обнаружена.

При рентгенографии органов грудной клетки выявлен двусторонний малый гидроторакс. Эмфизема легких. Диффузный пневмосклероз. По данным УЗИ органов брюшной полости: свободная жидкость в брюшной полости, гепатоспленомегалия, расширение воротной (16 мм) и селезеночной (13 мм) вен,

диффузные изменения печени и поджелудочной железы.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС — 74/мин. Отклонение электрической оси сердца (ЭОС) влево. Блокада левой передней ветви пучка Гиса. По данным ЭГДС: хронический гастрит, умеренно выраженный дуоденит. При бактериологическом исследовании крови, мочи, АЖ бактериального роста не выявлено.

Установлен центральный катетер. С целью уменьшения признаков ПЭ назначена диета, включающая ограничение белка в пище (до 20 г/сут.); для подавления аммониепродуктирующей кишечной микрофлоры и санации кишечника — высокие очистительные клизмы 2 раза в сутки, ципрофлоксацин 1000 мг/сут., лактулоза 20 мл/сут.; в качестве гипоазотемического средства назначался Гепа-мерц 20 мл/сут. внутривенно капельно. В течение 5–7 сут. несистематически принимал пробиотики, содержащие Bifidobacterium и Lactobacillus.

С целью коррекции отечно-асцитического синдрома рекомендована диета с ограничением поступления пищевого натрия (до 0,5 г/сут.) и количества жидкости до 1 л/сут., диуретическая терапия (калийсберегающий диуретик — верошпирон в дозе 200 мг/сут., петлевой диуретик — фуросемид 40 мг/сут.). Для коррекции печеночно-клеточной недостаточности

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей пациента К. (2010 г.)

Показатели	Январь	Февраль	Норма
Гемоглобин	96	96	120–170 г/л
Эритроциты	3,06	3,2	3,7–5,7х 106/м
Лейкоциты	3,2	57,7	4–9 х 103/м
Гранулоциты	70	82	47–72%
Протромбиновый индекс	34,5	19,3	70–130%
Альбумин	25	23	32,3–35 г/л
АЛТ	18	189	0–32 МЕ/л
АСТ	36	470	5–34 МЕ/л
ЛДГ общ.	719	2800	225–450 МЕ/л
Билирубин общий	28	78	0–20,5 мкмоль/л
Билирубин прямой	14	31	0–5 мкмоль/л
Мочевина	11,6	34	2,5–8,3 ммоль/л
Креатинин	121	557	71–115 мкмоль/л
Калий	4,8	5,7	3,4–5,3 ммоль/л
Натрий	140	139	130,5–156,6 ммоль/л
Глюкоза	4,7	3,4	3,3–5,5 ммоль/л
Холестерин	3,8	3,5	4,4–7,7 ммоль/л
Триглицериды	1,7	1,7	0,5–3,7 ммоль/л

АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ЛДГ — лактатдегидрогеназа

введение 10% раствора альбумина 100 мл/сут. в течение 3 дней, викасол 6 мл/сут. внутривенно. На фоне проводимой терапии отмечалось лишь достижение положительного диуреза, в остальном — отрицательная динамика.

29.01.2010 г. на 10-е сутки пребывания в стационаре отмечено развитие судорожных припадков, пациент переведен в отделение нейрореанимации. Проведена компьютерная томография (КТ) головного мозга, по данным которой свежих очаговых изменений, кровоизлияния на момент осмотра и в динамике через 6 ч не выявлено. Неврологом состояние пациента расценено, как дисметаболическая энцефалопатия с эписиндромом; установлен центральный венозный катетер и проведена коррекция метаболических нарушений. Через трое суток в отсутствие повторных эпилептических приступов переведен в гастроэнтерологическое отделение, где продолжена многокомпонентная терапия, направленная на коррекцию основных проявлений ЦП.

С 03.02.2010 г. отмечено резкое ухудшение состояния пациента: лихорадка до 38,5 °С, озноб, появление на всей поверхности тела геморрагической сыпи, тахикардия (110 уд/мин.), гипотония (АД — 90 и 60 мм рт. ст.), нарастание явлений ПЭ с развитием печеночной комы (III ст. по шкале Глазго). При аускультации легких — ослабленное везикулярное дыхание в нижних отделах, там же выслушивались единичные влажные мелкопузырчатые хрипы. ЧДД — 20–21/мин. Изменилась аускультативная картина сердца — в точке Боткина-Эрба отмечалось появление неинтенсивного протодиастолического шума. Пациент был переведен в отделение реанимации.

При бактериологическом исследовании крови выявлена грамположительная палочка *Bifidobacterium* в титре 10^5 КОЕ/мл (в норме рост отсутствует), чувствительная к цефотаксиму, ванкомицину, имипенему; в моче — *Klebsiella pneumoniae* в титре 10^5 КОЕ/мл, чувствительная к ципрофлоксацину. Уровень прокальцитонина — 10 нг/мл (0,01 нг/мл — 2 нг/мл).

На ЭКГ — ритм синусовый. ЧСС — 88/мин. Отклонение ЭОС влево. Блокада левой передней ветви пучка Гиса.

По данным КТ органов грудной клетки — признаки двустороннего малого гидроторакса. Пневмосклероз. Эмфизема.

Таким образом, с учетом наличия гипертермии, лейкоцитоза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, аортального стеноза, изменения аускультативной картины сердца было предположено, что течение ЦП осложнилось ИО, а именно ИЭ на фоне ревматического порока сердца, с последующим развитием сепсиса.

Планировалось проведение ЭхоКГ для уточнения состояния клапанного аппарата сердца (на утро 04.02.2010 г.), которую выполнить не удалось в связи с развитием у пациента печеночной комы и переводом на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Несмотря на проводимые реанимационные мероприятия, наступила остановка сердечной деятельности, констатирована смерть больного.

Заключительный диагноз: ЦП алкогольно-вирусной этиологии (HBV DNA+), класс C по CPT (14 баллов). MELD — 31 балл, ДФ по Maddrey — 22,9. Вторичный подострый ИЭ на фоне ревматического порока аортального клапана с преобладанием стеноза. Осложнения: ПП: гепатоспленомегалия, асцит, двусторонний гидроторакс. Печеночно-клеточная недостаточность: кома III ст. по Глазго, ГРС II типа. Синдром гипокоагуляции, геморрагический синдром. Двусторонняя нижнедолевая пневмония. Дыхательная недостаточность II ст. Сепсис. Серия судорожных припадков. ИВЛ. Реанимационные мероприятия.

При патологоанатомическом исследовании: легкие размерами: правое — 23x15x10 см, левое — 27x13x9 см, правое легкое массой 470 г, левое легкое — 420 г. На ощупь паренхима тестоватой консистенции, на разрезе легочная ткань серовато-бледно-красная, с бурым оттенком, с тонкими прикорневыми серыми прослойками. Участков уплотнения в ткани легких нет. Сердце массой 550 г, размерами 13x8x6 см, верхушка его закруглена. В коронарных артериях небольшое количество плотноэластичных бляшек со стенозом просвета на 30%, в просвете артерий — темная жидкая кровь. Полости желудочков умеренно расширены, в них содержится жидкая темная кровь и немного темно-красных блестящих свертков. Пристеночный эндокард гладкий, блестящий. Периметр фиброзного кольца аортального клапана 5 см (норма — 7 см), створки трехстворчатого клапана плотно сращены в области утолщенных оснований по комиссурам, в толще оснований захлопок прощупываются мелкие очажки каменистой плотности. **Свободные края заслонок дряблые, желтовато-серые, фестончатого вида, с наложением красно-серых и желтовато-серых тусклых рыхлых масс диаметром от 0,5 см до 1,5 см.** Створки остальных клапанов с гладкими поверхностями, эластичные, сформированы правильно. Хорды тонкие, состоятельные. Периметр митрального клапана — 10 см (норма — 9–10 см), трехстворчатого — 12 см (норма — 11–12 см), легочной артерии — 8 см (норма — 8 см). Толщина стенки левого желудочка 2,1 см (норма — 1–1,2 см), межжелудочковой перегородки — 1,9 см (норма — 0,75–1,1 см), правого желудочка — 0,3 см (норма — 0,2–0,3 см). Миокард в области всей передней стенки, а также апикальной части задней стенки, передней сосочковой мышцы левого желудочка дрябловатый, пе-

стрый за счет чередования размытых красноватых, сероватых и желтоватых очагов. На остальном протяжении миокард бледно-коричневый, плотноватый с наличием диффузно распределенных мелких светло-серых уплотнений (рис. 2а).

Печень массой 2300 г размерами 38х25х16х12 см. Капсула блестящая, поверхность мелкобугристая, на разрезе паренхима плотная мелкоузловая вида, желтовато-серая, с плотными диффузными серыми прослойками, с многочисленными мелкими звездчатого вида темно-красными очажками (рис. 2б, 2в). Селезенка массой 890 г, размерами 16х10х8 см. Капсула серая, гладкая, на разрезе пульпа серовато-красная, с умеренным тканевым соскобом. Слизистая пищевода серая, гладкая, с продольной складчатостью, в нижней трети пищевода контурируют многочисленные, синюшные, расширенные до 3 мм сосуды.

Почки массой по 200 г, размерами по 10х5х3 см. Поверхность гладкая, бледно-красная с легким желтоватым оттенком. На разрезе корковый слой бледно-желтый, толщиной 1,7 см, пирамиды подчеркнуты, темно-красного цвета. Слева и справа в паренхиме определяется несколько неправильной формы участков желтовато-серого цвета, местами отграниченные красным венчиком, размерами 1х1х0,5 см. Слизистая чашечек, лоханок сероватая, блестящая. Головной мозг массой 1200 г, извилины уплощены, борозды сглажены. На разрезе вещество мозга влажное, выступают мелкие капли темной крови, граница белого и серого вещества размыта. Строение подкорковых ядер не изменено.

Таким образом, смерть больного наступила от конкурирующих заболеваний декомпенсированного ЦП смешанной этиологии с развитием ПГ и вторичного ИЭ аортального клапана на фоне ревматического порока, с развитием септических очагов во внутренних органах — сердце, почках, головном мозге, при явлениях полиорганной недостаточности (ПОН).

Обсуждение

Больной К., 57 лет страдал ЦП, течение которого осложнилось развитием ИО, в виде мочевой инфекции, ИЭ с развитием сепсиса, явившихся непосредственной причиной смерти больного.

В настоящее время для диагностики ИЭ широко используются диагностические критерии Duke [41]. Диагноз ИЭ является достоверным при выявлении двух больших критериев (положительная гемокультура из 2-х посевов; рост типичных для ИЭ микроорганизмов; признаки патологии эндокарда на ЭхоКГ — вегетации на клапанах и подклапан-ных структурах, наличие клапанной регургитации, абсцессов клапанов), либо одного большого и трёх малых (предшествующие заболевания сердца, внутривенное введение наркотических препаратов; лихорадка свыше 40 °С, васкулиты, признаки иммунодефицита, артериальные эмболии, впервые установленное поражение трикуспидального клапана), либо пяти малых критериев.

При обследовании у пациента К. выявлены 1 большой (положительный посев гемокультуры) и 3 малых критерия (ревматической порок сердца, лихорадка, васкулит в виде геморрагической сыпи). Сложность диагностики заключалась в том, что правильно интерпретировать результаты аускультативной картины сердца было крайне затруднительно в связи с наличием уже имеющихся изменений в клапанном аппарате сердца. В общем анализе крови наблюдалось нарастание лейкоцитоза, в биохимическом анализе крови — гиперазотемия, выраженная синтетическая недостаточность функции печени.

Кроме того, течение ИЭ осложнилось развитием сепсиса с явлениями ПОН (геморрагический синдром, нарастание явлений ПЭ, кома). Летальный исход пациента обусловлен развитием ИО при ЦП.

Повышенная склонность больных ЦП к развитию бактериальной инфекции обусловлена снижением

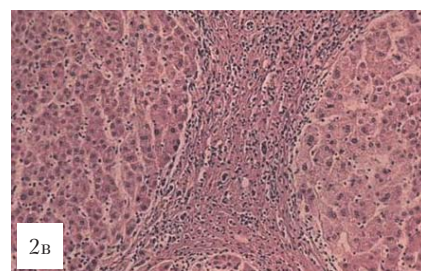
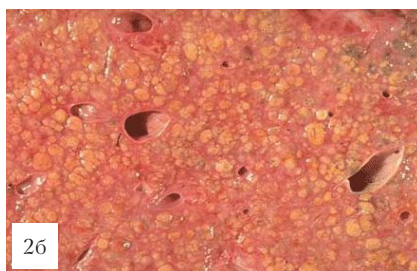


Рисунок 2. а) макропрепарат сердца; б) макропрепарат печени (см. текст); в) микропрепарат печени. ЦП: дольковое и балочное строение печени резко нарушено. Паренхима печени представлена ложными дольками равномерной величины, разделенными узкими прослойками соединительной ткани — септами. Септы инфильтрированы лимфоцитами, макрофагами, с примесью полиморфно-ядерных лейкоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. х 200

неспецифической резистентности организма. Патогенез бактериальных осложнений при ЦП является многокомпонентным. Одно из важнейших звеньев патогенеза ИО — бактериальная транслокация (БТ), при которой жизнеспособные бактерии и/или их эндотоксины проходят через неповрежденную кишечную стенку в мезентеральные лимфатические узлы, а затем в системный кровоток [10]. БТ, а также замедление кровотока в сосудах толстой и тонкой кишки у пациентов с ЦП вследствие портальной энтеропатии и нарушения дезинтоксикационной функции печени приводят к развитию эндотоксинемии. Эндотоксин (липополисахарид) является постоянным структурным компонентом наружной клеточной стенки грамотрицательных бактерий и вызывает ряд эффектов: активацию лейкоцитов и макрофагов; стимуляцию продукции эндогенного пирогена (антагониста глюкокортикоидов), интерферона, интерлейкинов-1, 6, туморнекротизирующего фактора роста-альфа и других медиаторов; активацию синтеза белков острой фазы и миелопоэза, митогенный эффект; поликлональное усиление В-клеток; индукцию развития провирусов; подавление тканевого дыхания; развитие гиперлипидемии; активацию системы комплемента, тромбоцитов и факторов свертывания крови; некроз клеток; диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром), эндотоксиновый шок и ПОН [6].

Системная воспалительная реакция (СВР) рассматривается как ключевое патогенетическое звено не только сепсиса, но и большого числа критических состояний неинфекционной природы. СВР изначально формируется при чрезмерной активации полипептидов и других медиаторов, а также клеток, формирующих цитокиновую сеть. Далее генерализованное воспаление нарастает, происходит утрата защитной функции локального воспалительного очага и одновременно реализуются механизмы системной альтерации. СВР — клиническое проявление генерализованной формы воспалительной реакции. Отличие СВР от сепсиса состоит в том, что сепсис является генерализованной внутрисосудистой инфекцией, для которой характерна бактериемия, в то время как на начальных стадиях патологического процесса при СВР инфекционный компонент может отсутствовать [2]. Таким образом, СВР является универсальным клиническим синдромом и характеризуется неспецифичностью. СВР не является синонимом сепсиса, но может рассматриваться в качестве одного из компонентов развития сепсиса в дальнейшем [4]. СВР основывается на критериях, разработанных согласительной комиссией ACCP/SCCM (American College of Chest Physician/Society of Critical Care Medicine) [6]. К признакам СВР относятся: тахикардия > 90 уд/мин., тахипноэ > 20/мин. или PaCO₂ < 32 мм рт. ст. на фоне ИВЛ, температура > 38 °C или < 36 °C; количество лейкоцитов в периферической крови > 12х10⁹/л или < 4х10⁹/л, либо незрелых форм

клеток > 10% [6]. В то время как сепсис включает в себя наличие очага инфекции и манифестацию СВР с двумя или более критериями [6].

Bifidobacterium (класс *Actinobacteria*, семейство *Bifidobacteriaceae*) — род грамположительных анаэробных бактерий, представляющих собой слегка изогнутые палочки (длиной 2–5 мкм), иногда ветвящиеся на концах; спор не образуют. Это — важнейший представитель микрофлоры человека, как в качественном, так и в количественном отношении — их удельный вес в составе микробиоты составляет от 85% до 98%, учитывая их роль в поддержании гомеостаза организма человека. *Bifidobacterium* принадлежит ведущая роль в формировании микробиоценоза кишечника, поддержании неспецифической резистентности организма, улучшении процесса всасывания и гидролиза жиров, белкового и минерального обмена, синтеза биологически активных веществ. Большая часть *Bifidobacterium* располагается в толстой кишке, являясь ее основной пристеночной и просветной микрофлорой; входят в состав большинства пробиотиков, использующихся для профилактики и лечения разнообразных расстройств пищеварения [17].

В последние годы опубликованы сообщения о развитии ИО при использовании пробиотиков [7]. Несколько сообщений касаются развития бактериального сепсиса, обусловленного *Lactobacillus* [19] у иммунокомпрометированных пациентов, при выраженной трофологической недостаточности [9]. В таблице 2 представлены риски развития септических осложнений.

Проведенный анализ установил, что пациент К. имел 3 фактора риска развития пробиотического сепсиса — иммунный дефицит, центральный венозный катетер и заболевания клапанного аппарата сердца.

В связи с тем, что основными факторами риска развития бактериальных осложнений у данной категории

Таблица 2. Факторы риска развития пробиотического сепсиса [7]

Основные факторы риска
1. Иммунный дефицит, ослабленные больные, в том числе с онкологическими заболеваниями. 2. Недоношенные дети.
Дополнительные факторы риска
1. Наличие центрального венозного катетера. 2. Нарушение кишечного эпителиального барьера (например, при диарее, воспалительных заболеваниях кишечника). 3. Наложение еюностомы. 4. Одновременное назначение антибиотиков широкого спектра действия и устойчивых к ним пробиотиков. 5. Пробиотики с высокой адгезией слизистой оболочки. 6. Заболевания клапанов сердца (<i>Lactobacillus</i>)

больных является выраженное снижение синтетической функции печени, кровотечение из ВРВП, низкий уровень белка в АЖ, необходимо своевременно проводить бактериологическое исследование биологических сред (моча, кровь, мокрота, АЖ) и назначать этиотропную АБТ препаратами широкого спектра действия. Следует подчеркнуть, что сепсис в основном развивается у лиц, находящихся на длительном стационарном лечении, и при этом возбудителями чаще всего являются микроорганизмы, резистентные к большинству рутинных антибиотиков. Экспертами Европейской ассоциации по изучению печени — European Association for the Study of the Liver (EASL) на специальной конференции, посвященной ИО, были разработаны рекомендации, в которых предложено при развитии бактериальных осложнений у пациентов с ЦП назначение АБ препаратов широкого спектра действия последнего поколения (карбапенемы, цефалоспорины IV поколения, фторхинолоны, защищенные пенициллины) [6].

При прогрессировании ХЗП, нарастании явлений печеночно-клеточной недостаточности, появлении лихорадки, тахикардии, лейкоцитоза (или лейкопении) в общем анализе крови с целью выявления возможных очагов инфекций у пациентов с ЦП рекомендуется проводить бактериологические исследования биологических субстратов (крови, мочи, мокроты, асцитической и плевральной жидкостей), а также инструментальное обследование (рентгенографию органов грудной клетки, УЗИ почек и мочевого пузыря, ЭхоКГ).

Кроме того, является обязательным ежедневный тщательный осмотр кожных покровов и видимых слизистых пациентов для исключения ИО мягких тканей, а при необходимости консультации специалистов смежных медицинских специальностей — хирургов, инфекционистов и др.

В представленном клиническом случае у пациента с декомпенсированным ЦП алкогольно-вирусной этиологии и сопутствующей кардиальной патологией в виде ревматического порока сердца, частыми госпитализациями в стационар, наличием резистентной микрофлоры к рутинным АБ имелся высокий риск развития ИО.

Значение наблюдения и полученный опыт

1. Пациенты с декомпенсированным ЦП и наличием сопутствующего кардиального порока относятся к группе риска по развитию ИО, вследствие чего необходим тщательный клиничко-биохимический мониторинг для предотвращения и/или своевременного выявления бактериальной инфекции и назначения этиотропной терапии.

2. Нарастание лейкоцитоза и сдвиг лейкоцитарной формулы влево, а также усугубление явлений ПЭ требует более углубленного обследования для исключения ИО.

3. Больным с подозрением на инфекционный процесс необходимо своевременно проводить бактериологическое исследование различных биологических сред (АЖ, мочи, крови, бронхиального секрета и др.), назначать этиотропную терапию АБ широкого спектра действия, направленную на эрадикацию инфекционных агентов.

4. У пациентов с высоким риском развития ИО рекомендуется проводить профилактическую АБТ.

5. Необходимо помнить, что инфекция может быть вызвана нетипичным возбудителем, и при отсутствии возможности проведения бактериологических исследований следует назначать эмпирическую терапию АБ широкого спектра действия (карбапенемы, цефалоспорины IV поколения, фторхинолоны, защищенные пенициллины).

6. У пациентов с ЦП при присоединении ИО прогрессирует печеночно-клеточная недостаточность, могут углубляться явления ПЭ, вплоть до развития печеночной комы, и возрастает риск летального исхода.

А

Список литературы:

1. Виноградова Т.Л. Инфекционный эндокардит: современное течение. Клиницист. 2011; 3: 4–9.
2. Козлов В.К. Сепсис. Этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. СПб.: Диалект, 2008; 304.
3. Сторожаков Г.И., Луговкина Е.А., Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г., Косюра С.Д., Мерзликина Н.Н., Пожарицкая Е.И., Петренко Н.В., Степанова Е.А. Инфекционный эндокардит как редкое осложнение цирроза печени. Архивъ внутренней медицины. 2012; 6(8): 45–49.
4. Сторожаков Г.И., Мерзликина Н.Н., Федоров И.Г., Ильченко Л.Ю., Осканова Р.С. Некоторые механизмы развития бактериальных осложнений у больных циррозом печени. Док. гастроэнтерол. 2012; 1: 46–50.
5. Шифф Ю., Соррел М., Мэддрей У. Болезни печени по Шиффу Цирроз печени и его осложнения. Трансплантация печени — М.: "ГЭОТАР-Медиа", 2012; 583.
6. Bone R.; Balk R.; Cerra F.; Dellinger R.; Fein A.; Knaus W.; Schein R.; Sibbald W. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992; 101(6): 1644–1655.
7. Boyle R., Robins-Bowne R., Tang M. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? J. Clin. Nutr. 2006; 83: 1256–64.
8. Cadranet J., Ollivier-Hourmand I., Bureau C. et al. Liver cirrhosis is independently associated with mortality in patients with bacterial endocarditis: results of a case control multicenter study of 202 CASES. J. Hepatol. 2015; 62(2): 358.

9. Cassone M., Serra P., Mondello F., Giolamo A., Scafetti S., Pistella E., Venditti M. Outbreak of *Saccharomyces cerevisiae* subtype boulardii fungemia in patients neighboring those treated with a probiotic preparation of the organism. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41: 5340–5343.
10. Chiva M., Guarner C., Peralta C., Llovet T., Gómez G., Soriano G., Balanzó. Intestinal mu-cosal oxidative damage and bacterial translocation in cirrhotic rats. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003; 15: 145–150.
11. Durack D., Lukes A., Bright D. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *J. Med.* 1994; 96(3): 200–209.
12. Fernandez J., Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J. Hepatol.* 2012; 56(1): 1–12.
13. Habib G., Hoen B., Tornos P., Thuny F., Prendergast B., Vilacosta I., Moreillon P., de Jesus Antunes M., Thilen U., Lekakis J., Lengyel M., Müller L., Naber C.K., Nihoyannopoulos P., Moritz A., Zamorano J.L.; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). *Eur. Heart. J.* 2009; 30: 2369–2413.
14. Jalan R., Fernandez J., Wiest R., et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J. Hepatol.* 2014; 60(6): 1310–1324.
15. Kamath P., Kim W. The model for end-stage liver disease (MELD). *J. Hepatol.* 2007; 45(3): 797–805.
16. Maddrey W., Boitnott J., Bedine M., Weber F., Mezey E., White R. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *J. Gastroenterol.* 1978; 75(2): 193–199.
17. Marteau P. Probiotics in clinical conditions. *J. Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2002; 22: 255–273.
18. Pleguezuelo M., Benitez J.M., Jurado J., Montero J.L., De la Mata M. Diagnosis and management of bacterial infections in decompensated cirrhosis World. *J. Hepatol.* 2013; 5(1): 16–25.
19. Rautio M., Jousimies-Somer H., Kauma H., Pietarinen I., Saxelin M., Tynkkynen S., Koskela M. Liver abscess due to a *Lactobacillus rhamnosus* strain indistinguishable from *L. rhamnosus* strain GG. *J. Clin. Infect. Dis.* 1999; 28: 1159–1160.
20. European Detailed Mortality Database URL: <http://www.data.euro.who.int/dmdb/> (Дата обращения: 18.06.2015).

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

СЫВОРОТОЧНЫЙ ПРОКАЛЬЦИТОНИН У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ И СЕПСИСОМ.

SERUM PROCALCITONIN IN CIRRHOTIC PATIENTS WITH SEPSIS.

Zhan Z, Zhang DZ, Hu P, Zhou Z, Deng Y, Ou J, Wen HP, Zeng WQ
Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2015 Jun 20; 23(6):428-32.

Цель исследования: оценить диагностическую значимость прокальцитонинового теста у пациентов с циррозом печени и сепсисом.

Материалы и методы:

В исследование были включены 225 пациентов с сепсисом. 80 из них страдали циррозом печени, 54 — хроническими заболеваниями печени и у 91 пациента отсутствовала патология гепатобилиарной системы. У всех пациентов был проведен прокальцитониновый тест и оценена его корреляция с основными биохимическими показателями дисфункции печени. Для статистического анализа использованы: t-тест, ANOVA тест, Манн-Уитни U тест, хи-квадрат тест, и корреляционный анализ Спирмена.

Результаты

Пациенты с циррозом печени и сепсисом демонстрировали статистически значимо более низкие уровни прокальцитонина (0.84 (0.32-3.44) нг/мл), чем пациенты без патологии гепатобилиарной системы (2.17 (0.70-9.18) нг/мл) и пациенты с хроническими заболеваниями печени (2.12 (0.33-13.61) нг/мл) (р в обоих случаях менее 0,05). Пациенты без патологии печени и с хроническими заболеваниями печени демонстрировали статистически неразличимые показатели (р=0,616). У пациентов с циррозом печени классом С по Чальд-Пью были выявлены более высокие показатели прокальцитонинового теста (1.25 (0.54-4.61) нг/мл), чем пациенты с циррозом печени классом В по Чальд-Пью (0.33 (0.14-1.31) нг/мл; р=0.026). Вероятнее всего это связано с тем, что пациенты с циррозом печени классом С по Чальд-Пью более подвержены грамм-отрицательной инфекции. В группе пациентов с циррозом печени уровень прокальцитонина положительно коррелировал с уровнем лейкоцитов (r=0.312), процентным соотношением нейтрофилов (r=0.228) (р в обоих случаях менее 0,05). В группах пациентов без патологии печени и с хроническими заболеваниями печени не было выявлено корреляции между прокальцитонином и количеством лейкоцитов, процентным содержанием нейтрофилов.

Н.Т. Ватутин^{1,2}, А.Н. Шевелёк¹, В.А. Карапыш^{*1,2}, Василенко И.В.¹¹Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, кафедра внутренней медицины № 1²Институт неотложной и восстановительной хирургии НАМН Украины им. В.К. Гусака, Донецк

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ

Резюме

Неспецифический язвенный колит является одной из наиболее сложных проблем современной гастроэнтерологии. В его основе лежит диффузное язвенно-воспалительное поражение толстой кишки, что клинически проявляется кишечными кровотечениями, частым жидким стулом с примесью гноя и крови, болями в животе, тенезмами и запорами. Вместе с тем, заболевание нередко дебютирует различными внекишечными проявлениями, что вызывает определённые трудности в его диагностике на ранних этапах. С момента возникновения первых симптомов до установления диагноза может пройти несколько месяцев и даже лет. В данной работе представлен клинический случай неспецифического язвенного колита у женщины 56 лет, длительно манифестировавшего внекишечными проявлениями. В течение 3 месяцев у пациентки наблюдались субфебрилитет, изъязвления в ротовой полости, множественные абсцедирующие болезненные дефекты кожи шеи и волосистой части головы, боль в области левого уха и гнойные выделения из носа, не являющиеся патогномичными для данного заболевания. Больная осматривалась врачами общей практики и специалистами узкого профиля, диагнозы «пиодермия, фурункулез, острый гайморит» не вызвали сомнения, однако назначенное лечение не приносило ожидаемых результатов. Лишь спустя 3 месяца присоединились жалобы на наличие примеси крови в стуле, кратность которого увеличилась до 6–8 раз в сутки, что послужила основанием для проведения ректороманоскопии с биопсией. Был диагностирован неспецифический язвенный колит в острой фазе течения, изменения на коже и слизистых расценены как внекишечные проявления заболевания, назначена патогенетическая терапия, что способствовало значимому улучшению состояния пациентки. Описанный случай подчеркивает необходимость повышения знаний врачей общей практики и специалистов узкого профиля в области диагностики этого заболевания.

Ключевые слова: Неспецифический язвенный колит, диагностика, лечение.

Abstract

Ulcerative colitis is one of the most challenging problems in the modern gastroenterology. The diffuse inflammation in colon is the basis of the disease. It is clinically characterized by intestinal bleedings, loose stools with admixture of pus and blood, abdominal pains, tenesmus and constipations. However, extraintestinal manifestations can prevail at the beginning of disease. This manifestation causes difficulties in the diagnosis of ulcerative colitis at the early stages. It can take several months or even years after the first symptoms began. The article presents a case of nonspecific ulcerative colitis in 56-years old woman, who suffered from extraintestinal manifestations of disease for a long time. Within 3 months the patient complained of a low-grade fever, ulcers in the mouth, painful abscessed multiple defects of the neck skin and scalp, pain in the left ear and purulent nasal discharge, which are not pathognomonic for this disease. The patient was examined by general practitioners and specialized doctors. There were no doubts in the diagnosis of «pyoderma, abrasions, acute sinusitis». However, the prescribed treatment had no effect. Blood in the stool and its frequency of 6–8 times per day appeared only 3 month later. Based on this a sigmoidoscopy with biopsy was performed. Ulcerative colitis in the acute phase was diagnosed. Changes on the skin and mucous membranes were regarded as extraintestinal manifestations of ulcerative colitis. Pathogenetic therapy was appointed. The patient's condition improved significantly. This case underlines the need to improve general practitioner's and specialized doctor's knowledge in the diagnosis of this disease.

Key words: nonspecific ulcerative colitis, extraintestinal manifestations, oral ulceration, pyoderma, sepsis, treatment.

НЯК — неспецифический язвенный колит, СКТ — спиральная компьютерная томография

Неспецифическим язвенным колитом (НЯК) называется хроническое рецидивирующее заболевание толстой кишки, характеризующееся тяжелым диффузным язвенно-воспалительным поражением ее слизистой оболочки с развитием местных и системных осложнений [1]. Наиболее широко НЯК распространен в странах Европы, Северной Америки и Австралии. Его частота в этих регионах достигает 8 — 15 новых случаев на 100 тыс. населения в год, а распространенность — 80–120 человек на 100 тыс. населения [3]. Так, только по данным официальной статистики 2008 г. только в миллионном Донецке

было зарегистрировано около 1500 больных НЯК [4]. Хотя точная этиология заболевания до сих пор не ясна, считают [2], что в его основе лежит воспаление преимущественно аутоиммунного характера, и в меньшей степени обусловленное действием разнообразных пищевых и бактериальных агентов. Определенную роль в его развитии играет и наследственная предрасположенность [4].

Диагноз этого заболевания устанавливается на основании данных анамнеза, клинической картины, эндоскопического и гистологического исследований.

*Контакты. E-mail: tor-666-vi@mail.ru. Телефон: +38 (099) 227-06-54

Так, для клинической картины НЯК характерны местные симптомы (частый жидкий стул с кровью и гноем, боль в животе, тенезмы) и общие проявления (лихорадка, снижение массы тела, тошнота, рвота, слабость и прочие) [5]. Поскольку у больных НЯК прямая кишка поражается в 90–95% случаев, ректороманоскопия с морфологическим исследованием биоптата считается основным методом его диагностики. При эндоскопическом исследовании таких больных обычно находят отечную и гиперемированную слизистую оболочку прямой и сигмовидной кишки, со стертым сосудистым рисунком и отсутствием гаустр, различные по величине и форме эрозии и язвы с подрывными краями и дном, покрытым гноем и фибрином [1,2].

Вместе с тем, НЯК нередко дебютирует и длительно манифестирует различными внекишечными проявлениями, что вызывает определённые трудности. Это подтверждает и наше наблюдение.

Больная Р., 56 лет, служащая, поступила в клинику 19.06.2013 г. с жалобами на повышение температуры до 38,8°C, выраженную общую слабость, жидкий стул до 6–7 раз в сутки с примесью крови и слизи.

Больна с марта 2013 г., когда без видимой причины появились нарастающая слабость и субфебрильная температура. Вначале за медицинской помощью не обращалась, расценив эти симптомы как проявление острой респираторной инфекции, лечилась самостоятельно (обильное питье, парацетамол). Спустя несколько дней в области её правой щеки появилась болезненное уплотнение с изъязвлением слизистой, в связи с чем больная обратилась к стоматологу. Врач расценил это как проявление патологии зубов, провёл санирование полости рта, выполнил экстракцию третьего моляра верхней челюсти справа и назначил антибактериальную терапию — аугментин по 1000 мг/сут, на фоне приема которого пациентка впервые отметила появление крови в кале. Несмотря на это, она продолжила прием препарата, не сообщив врачу о возникновении указанного симптома.

В результате такой терапии инфильтрат в тканях щеки исчез, язва затянулась, но спустя несколько дней появилось новое болезненное уплотнение в заушной области слева и выросла общая слабость. Кроме того, в течение последующих трех дней появились множественные абсцедирующие болезненные дефекты кожи шеи и волосистой части головы, боль в области левого уха, гнойные выделения из носа. В связи с этим больная обратилась к семейному врачу, который направил ее на консультацию к инфекционисту, отоларингологу и дерматологу. Инфекционист «своей» патологии не выявил, дерматолог выставил диагноз: «Пиодермия, язвенно-некротическая форма». Отоларинголог диагностировал гайморит, фурункул левого слухового прохода и карбункул в левой заушной об-

ласти. Было назначено местное (вскрытие и дренирование гнойников, примочки и мази с антисептиками) и системное (антибиотики) лечение.

Несмотря на проводимую терапию, состояние больной не улучшалось. 07.05.2013 г. она была вновь осмотрена семейным врачом и госпитализирована в терапевтическое отделение больницы по месту жительства с диагнозом: «Сепсис. Пиодермия, язвенно-некротическая форма: язва слизистой оболочки правой щеки. Фурункул левого слухового прохода, карбункул левой заушной области. Острый правосторонний гайморит».

В отделении после посева крови на стерильность (он оказался отрицательным) пациентке была начата комбинированная парентеральная антибактериальная терапия (левофлоксацин, цефепим, цефтазидим, линкомицин, флюконазол), инфузионное (реосорбилакт) и местное лечение раневых зон (антисептики). Состояние её не улучшалось, а при лабораторном исследовании крови неожиданно была выявлена анемия (гемоглобин — 84 г/л). Это послужило поводом для более детального опроса и осмотра больной, в ходе которого лечащий врач выявил наличие крови в кале и заподозрил у неё кровоточащий геморрой. Пациентка была осмотрена хирургом, который при пальцевом ректальном исследовании подтвердил этот диагноз и назначил соответствующее лечение (диета, дюфалак внутрь, релиф в виде свечей).

Состояние больной не улучшалось. Сохранялись лихорадка, нарастала слабость, началась потеря массы тела, а стул с примесью крови и остатками непереваренной пищи участился до 6–8 раз в сутки. В связи с этим, по настоянию родственников, больная была переведена в нашу клинику.

При поступлении её состояние было средней тяжести. Выражение лица страдальческое, пониженного питания (за время болезни она похудела на 15 кг), кожа и слизистые бледные. В заушной области слева имелась гранулирующая рана до 4 см в диаметре, на коже волосистой части головы — множество ран до 2 см в диаметре, покрытых серозными корками. Температура тела 37,3°C. Регионарные лимфатические узлы увеличены, при пальпации безболезненны. Над легкими ясный легочный звук, чистое везикулярное дыхание 29 мин⁻¹. Границы сердца в пределах нормы, ритм правильный, тоны приглушены. Пульс 92 мин⁻¹, артериальное давление 90/60 мм рт.ст. Видимая слизистая оболочка ротоглотки бледная, чистая. Живот мягкий, чувствительный при пальпации во всех отделах, особенно в зоне сигмовидной кишки, отрезки толстого кишечника спазмированы. Печень у края реберной дуги, селезенка не увеличена. Мочеиспускание в норме. Стул до 7–8 раз в сутки, жидкий, с примесью непереваренных остатков пищи, слизи, гноя и крови.

По данным лабораторных исследований регистрировалась железодефицитная анемия (гемоглобин — 76 Г/л; эритроциты — $2,35 \cdot 10^{12}$ /л; цветовой показатель — 0,77, сывороточное железо — 2,53 мкмоль/л), лейкоцитоз со сдвигом формулы влево (лейкоциты — $10,2 \cdot 10^9$ клеток/л: эозинофилы — 1, юные — 1, палочкоядерные нейтрофилы — 14, сегментоядерные — 58, лимфоциты — 21, моноциты — 6), тромбоцитопения ($160 \cdot 10^9$ /л) снижение общего белка (52,7 Г/л), СОЭ — 23 мм/ч, гипокалиемия (К — 3,39 ммоль/л), гипокальциемия (iCa — 1,124 ммоль/л). В копрограмме определялись непереваренные мышечные волокна, слизь, лейкоциты и эритроциты (все поле зрения).

По данным спиральной компьютерной томографии (СКТ) брюшной полости, забрюшинного пространства и таза (25.06.2013 г.) определялось равномерное циркулярное утолщение стенки толстого кишечника на всем протяжении до 9 мм, просвет кишки был сужен, проходим, отмечалось сглаженность гаустр. При внутривенном контрастировании определялось утолщение слизистой оболочки толстого кишечника, неровность её внутреннего контура; сосудистый рисунок вокруг этой зоны кишечника был усилен.

При ректороманоскопии (02.07.2013 г.) выявлено отек и гиперемия слизистой оболочки сигмовидной и прямой кишок, усиление сосудистого рисунка, отсутствие гаустрации, различные по величине и форме эрозии с подрытыми краями, дном покрытым гноем и фибрином. В биоптате слизистой сигмовидной кишки определялись характерные для НЯК [5] признаки (рис. 1).

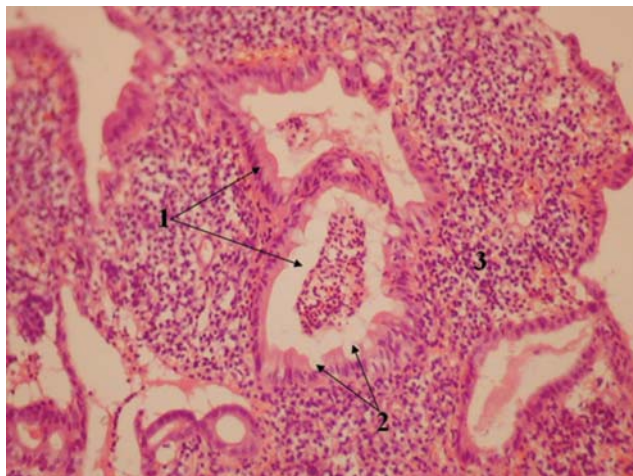


Рисунок 1. Гистологическая картина биоптата слизистой сигмовидной кишки. В центре крипт-абсцесс (1): лейкоциты в просвете крипт, резко уменьшено число бокаловидных клеток в эпителии (2), вплоть до отсутствия в части крипт. Диффузная лимфо-плазмацитарная инфильтрация с большим числом нейтрофилов (3).

В связи с полученной информацией больной был поставлен диагноз: «Неспецифический язвенный колит, острая форма, тяжелое течение, железодефицитная анемия средней степени тяжести, гангренозная пиодермия».

Пациентке было назначено следующее лечение: метилпреднизолон 44 мг/сут, месалазин 3 г/сут, фолиевая кислота 2 мг/сут, сульфат железа 200 мг/сут, омепразол 0,04 мг/сут, препараты калия, магния, висмута и перфузионная терапия. Помимо этого, с ней была проведена обучающая беседа с разъяснением необходимости соблюдения диеты, контроля массы тела, проведения дыхательной гимнастики с участием мышц брюшного пресса, аутогенной тренировки.

На фоне такой терапии состояние больной стало улучшаться: постепенно уменьшилась кратность стула, исчезла кровь в кале, он стал более оформленным, возросла толерантность к физическим нагрузкам, нормализовались лабораторные показатели крови. Спустя некоторое время она была выписана в относительно удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить назначенную терапию с постепенным снижением дозы глюкокортикоида.

В последующем нами проводились регулярные амбулаторные осмотры пациентки с контролем основных лабораторных показателей крови и коррекцией проводимой терапии.

При контрольном осмотре спустя полтора года: состояние удовлетворительное, ведет активный образ жизни, стул оформленный 1–2 раза в сутки без патологических примесей, лабораторные показатели в пределах нормы. Продолжает принимать месалазин в поддерживающей дозе 500 мг/сут, фолиевую кислоту по 2 мг/сут и омепразол по 0,04 мг/сут.

Обсуждение

Клиническое значение проблемы НЯК обуславливается большой частотой ошибок, допускаемых при его диагностике. Имеются наблюдения [7], что с момента возникновения первых его симптомов до установления диагноза иногда проходит несколько месяцев и даже лет. К патогномичным проявлениям этого заболевания относятся кишечные кровотечения, частый жидкий стул с примесью гноя и крови, боли в животе, тенезмы, чувство неполного опорожнения кишечника, запоры [5]. Вместе с тем, при НЯК на первый план часто выходят внекишечные проявления, которые встречаются практически у половины пациентов. При этом могут наблюдаться: остеопороз (15%), изъязвления полости рта (10%), артрит (5–10%), склерозирующий холангит (3%), увеит (0,5–3%), пустулёзно-язвенный токсико-аллергический

дерматит (0,5–2%), гангренозная пиодермия (0,6%), тромбоз глубоких вен (0,3%) и эмболия лёгочной артерии (0,2%) [1,5,6]. Всё это подчеркивают необходимость повышения знаний врачей общей практики и специалистов узкого профиля в области диагностики этого заболевания.

А

Список литературы:

1. Дорофеев А.Э. Клинико-патогенетическая характеристика неспецифического язвенного колита с внекишечными поражениями и оптимизация его терапии: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук.: 14.01.36 / А.Э. Дорофеев — Днепропетровск, 2004; 40.
2. Полуэктова Е.А., Ляшенко О.С., Королев А.В. Механизмы, обеспечивающие взаимодействие бактериальных клеток с организмом хозяина, и их нарушение у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014; 5: 42–53.
3. Шаплов Д.С. Рентгеносемиотика воспалительных заболеваний кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона) у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук.: 14.00.19 / Д.С. Шаплов — Москва, 2009; 135.
4. Dorofeev A.É., Shvets O.V. Epidemiology and risk factors of inflammatory bowel diseases. *Lik Sprava*. 2014; (11):22–9.
5. Langan R.C., Gotsch P.B., Krafczyk M.A. et al. Ulcerative colitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2007; 76(9):1323–30.
6. Menachem Y., Gotsman I. Clinical manifestations of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Isr Med Assoc J*. 2004 Feb;6(2):88–90.
7. Uma Mahadevan. Medical Treatment of Ulcerative Colitis. *Clin Colon Rectal Surg*. 2004; 17(1):7–19.

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

ВЛИЯНИЕ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ НА АКТИВНОСТЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА: 4-Х ЛЕТНЕЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ.

PATTERNS OF ANTIBIOTIC EXPOSURE AND CLINICAL DISEASE ACTIVITY IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: A 4-YEAR PROSPECTIVE STUDY.

Hashash J.G., Chintamaneni P., Ramos Rivers C.M., Koutroubakis I.E., Regueiro M.D., Baidoo L., Swoger J.M., Barrie A., Schwartz M., Dunn M.A., Binion D.G.

Inflamm Bowel Dis. 2015 Aug 20. [Epub ahead of print]

Введение

Антимикробная терапия, как известно, вызывает краткосрочные и долгосрочные изменения в составе нормальной микрофлоры человека. Изменения клинической картины при воспалительных заболеваниях кишечника на фоне применения антибиотиков не были изучены. Целью нашего исследования явилось изучение активности воспалительных заболеваний кишечника на фоне применения антибиотиков у большой когорты пациентов.

Методы

Проспективное, обсервационное исследование пациентов, включенных в регистр воспалительных заболеваний кишечника в период с 2009 по 2012 году. Классы, дозы, продолжительность назначения антибиотиков была оценена по результатам электронных историй болезни. Были собраны и проанализированы демографические, клинические, лабораторные и социальные аспекты лечения данных пациентов. Качество жизни пациентов оценивалось с использованием короткой анкеты воспалительных заболеваний кишечника. Первичными конечными точками явились: уровень СРБ, результаты анкетирования, использование медикаментов, использование медицинской помощи.

Результаты исследования

В исследование было включено 718 пациентов, период наблюдения составил более 4 лет (47,6% мужчин, средний возраст $46,7 \pm 15,2$ года), 59,9% — болезнь Крона, 38,6% — язвенный колит. Большинство пациентов (66,3%) в течение периода исследования получали антибиотики. Пациенты, получавшие антибиотики, чаще страдали болезнью Крона (63% против 53,7%; $p=0,05$), требовали назначения наркотиков (43,7% по сравнению с 14,9%; $p<0,0001$), получали антидепрессанты (43,1% против 18,6%; $p<0,001$), преднизолон (52,7% против 31%; $p<0,0001$), или биологическую терапию (52% против 36,5%; $p<0,0001$). Пациенты, получавшие антибиотики имели более низкие показатели краткой анкеты ($50,2 \pm 11,5$ против $56,4 \pm 9,5$; $p<0,0001$), более высокие значения С-реактивного белка (49,2% по сравнению с 31,8%; $p<0,0001$), и более полно использовали медицинские услуги по сравнению с пациентами, не получавшими антибиотики.

Заключение

Большое количество пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника получают антибактериальную терапию, при этом демонстрируя более тяжелую клиническую картину.

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

КОНТРОЛЬНАЯ РАБОТА ПО ТЕРАПИИ

Ответ на задачу 7, опубликованную в Томе 5, № 3(23)-2015 г.

1. Шкала CHA₂DS₂-VASc

Оценка риска развития инсульта и системных тромбоэмболий у больных с ФП без поражения клапанов сердца^а по шкале CHA₂DS₂-VASc

(а) Факторы риска инсульта и тромбоэмболий у больных с ФП без поражения клапанов сердца		
"Большие" факторы риска		"Клинически значимые не большие" факторы риска
Инсульт, ТИА или системная тромбоэмболия в анамнезе; Возраст ≥75 лет		Сердечная недостаточность или умеренная или выраженная систолическая дисфункция ЛЖ (например, фракция выброса ≤40%); Артериальная гипертензия; Сахарный диабет; Женский пол; Возраст 65–74 года; Сосудистое заболевание ^б
(б) Расчет индекса риска в баллах (CHA ₂ DS ₂ -VASc)		
Фактор риска		Баллы
Сердечная недостаточность/систолическая дисфункция ЛЖ		1
Артериальная гипертензия		1
Возраст ≥75 лет		2
Сахарный диабет		1
Инсульт/транзиторная ишемическая атака/системная тромбоэмболия		2
Заболевание сосудов ^б		1
Возраст 65–74 года		1
Женский пол		1
Максимальное значение		9
(в) Индекс CHA ₂ DS ₂ -VASc и скорректированная частота инсульта		
Индекс CHA ₂ DS ₂ -VASc	Число больных (n=7329)	Частота инсульта, % в год ^с
0	1	0%
1	422	1,3%
2	1230	2,2%
3	1730	3,2%
4	1718	4,0%
5	1159	6,7%
6	679	9,8%
7	294	9,6%
8	82	6,7%
9	14	15,2%

Примечания: ^а – прежде всего митральный стеноз или протезы клапанов сердца; ^б – инфаркт миокарда в анамнезе, заболевание периферических артерий, атеросклеротическая бляшка в аорте; ^с – на основании [69]. Фактическая частота инсульта в современных когортных исследованиях может отличаться от расчетных показателей; фракция выброса ЛЖ рассчитывается на основании результатов эхокардиографии, радионуклидной вентрикулографии, катетеризации сердца, магнитно-резонансной томографии и др.

Количество баллов у данной пациентки — 4

Рекомендации	Класс	Уровень	Рекомендации	Класс	Уровень
Антитромботическая терапия для профилактики тромбоэмболических осложнений рекомендуется всем пациентам с фибрилляцией предсердий кроме групп низкого риска (мужчины и женщины в возрасте менее 65 лет с изолированной фибрилляцией предсердий) или при наличии противопоказаний	I	A	Пациентам с количеством баллов более 2 по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc рекомендуется терапия пероральными антикоагулянтами при отсутствии противопоказаний: – антагонист витамина К в подобранной дозе (МНО 2–3) или – прямой ингибитор тромбина (дабигатран) или – пероральный ингибитор фактора Ха (ривароксабан или апиксабан)	I	A

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

3. Шкала HAS-BLED

Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLED

Буква*	Клиническая характеристика ^а	Число баллов
H	Артериальная гипертензия	1
A	Нарушение функции печени или почек (по 1 баллу)	1 или 2
S	Инсульт	1
B	Кровотечение	1
L	Лабильное МНО	1
E	Возраст >65 лет	1
D	Прием некоторых лекарств или алкоголя (по 1 баллу)	1 или 2
		Максимум 9 баллов

Примечания: * – Первые буквы английских слов; ^а – артериальная гипертензия – систолическое АД >160 мм рт.ст.; нарушение функции почек – диализ, трансплантация почки или сувороточный креатинин ≥ 200 мкмоль/л; нарушение функции печени – хроническое заболевание печени (например, цирроз) или биохимические признаки серьезного поражения печени (например, уровень билирубина по крайней мере в 2 раза выше верхней границы нормы в сочетании с повышением активности АСТ/АЛТ/щелочной фосфатазы более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы и т. д.); кровотечение – кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечению, например, геморрагический диатез, анемия и т. д.; лабильное МНО – нестабильное/высокое МНО или недостаточный срок сохранения МНО в целевом диапазоне (например, <60% времени), лекарства/алкоголь – сопутствующий прием лекарств, таких как антитромбоцитарные препараты, нестероидные противовоспалительные средства, или злоупотребление алкоголем [77].

Шкала HAS-BLED позволяет оценить риск кровотечения. У пациентов с количеством баллов ≥ 3 рекомендуется соблюдать осторожность при назначении антитромботической терапии.

Риск кровотечения у данной пациентки составляет 2.

4. Ген VKORC1 кодирует субъединицу 1 витамин К эпексид-редуктазного комплекса (vitamin K epoxide reductase complex, subunit 1) — трансмембранного белка, основного фермента цикла витамина К и «мишени» для препарата варфарина.

Витамин К поступает в организм человека в неактивной форме, с помощью данного белка, происходит его активация, которая необходима для модификации белков свертывающей и противосвертывающей системы крови. Дефицит активированного витамина К может приводить к кровотечениям, особенно на фоне приема варфарина, который ингибирует фермент VKORC, связываясь с ним и блокируя его работу.

Одной из причин дефицита в организме активированного витамина К и замедления процесса свертывания крови является изменение в гене VKORC1, приводящее к снижению синтеза фермента.

Участок в регуляторной области гена VKORC1 (интрон 2), в котором происходит замена нуклеотида тимина (T) в позиции 7481 на цитозин (C), обо-

значается как генетический маркер T7481C (альтернативное название rs2359612 A > G) и приводит к снижению функции фермента, являющегося фармацевтической «мишенью» препаратов группы кумаринов. Поэтому при лечении пациентов варфарином (производное кумарина) важно оценивать влияние полиморфизма гена VKORC1 для расчета адекватной дозы препарата. Так, в исследованиях Arnold ML et al было показано, что достижение терапевтического эффекта варфарина у пациентов с генотипом T/T наблюдалось через 3,2 дня, у пациентов с генотипом T/C — через 4,4 дня, а у пациентов с генотипом C/C — через 6,5 дней. Таким образом, можно сделать вывод, что аллель T ассоциирован с возможностью применения меньшей дозы варфарина по сравнению с аллелем C.

Интерпретация результатов

Можно выделить 3 варианта генотипа:

- T/T — пациентам с генотипом TT, проходящим лечение варфарином, требуется меньшая доза препарата, по сравнению с пациентами с генотипами TC и CC.
- T/C — пациентам с генотипом TC, проходящим лечение варфарином, требуется меньшая доза препарата, по сравнению с пациентами с генотипом CC.
- C/C — пациентам с генотипом CC, проходящим лечение варфарином, требуется большая доза препарата, по сравнению с пациентами с генотипами TC и TT.

5. Получаемые пациенткой препараты не влияют на метаболизм ривароксабана и не требуют изменения его дозы. ИПП снижают активность дабигатрана до 30%.

6. В рутинной практике контроля показателей коагулограммы не требуется. Никакие изменения лабораторных показателей, отражающие состояние свертывающей системы крови, не должны влиять на дозировки и режим приема ривароксабана. В экстренных случаях при применении ривароксабана необходимо оценивать: протромбиновое время и тест на анти-Ха активность с помощью хромогенных субстратов.

Список литературы:

1. Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (2012) РКО, ВНОА и АСС
2. Atrial Fibrillation (Management of) 2010 and Focused Update (2012) — ESC Clinical Practice Guidelines



ОБЪЯВЛЯЕМ КОНКУРС

Уважаемые коллеги!

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

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

Требования к статьям

Разбор обязательно должен содержать следующие разделы:

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

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

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

Работы вы можете присылать по адресу:

115088, г. Москва, ул. Угрешская, д. 2, стр. 145,

ООО «Синапс», редакция журнала «Архивъ внутренней медицины».

Сроки проведения конкурса: с 01.01.2015 года по 31.12.2015 года.

ПОБЕДИТЕЛЕЙ ЖДУТ ПРИЗЫ! *

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

Всем номинантам конкурса будут вручены дипломы.

Вручение состоится 13 февраля 2016 года в Москве. *

ЖЕЛАЕМ ВСЕМ УДАЧИ!

С уважением,

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

Д. Л. Виноградов*, Ю. Е. Виноградова

Кафедра госпитальной терапии № 2 Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, г. Москва

СИНДРОМ ЧАРДЖ-СТРОССА В СОЧЕТАНИИ С АУТОИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ. 20 ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЯ

Резюме

Впервые приводится описание сочетания синдрома Чардж-Стросса с аутоиммунной тромбоцитопенией. Заболевание отличается многолетним течением, медленным, но упорным прогрессированием и рефрактерностью к стандартным видам иммуносупрессивной терапии. Впервые с положительным результатом применялось длительное лечение иммуносупрессивным дипептидом Тимодепрессином.

Ключевые слова: ANCA-ассоциированный васкулит, синдром Чардж-Стросса, CSS, тромбоцитопения, иммуносупрессивная терапия, Тимодепрессин, неэффективная спленэктомия

Abstract

The description of a rare combination syndrome Churg-Strauss syndrome (CSS) with autoimmune thrombocytopenia. The disease is characterized by slow progression and refractory to standard types of immunosuppressive therapy. The first positive results are used prolonged courses of immunosuppressive of dipeptide thymodepressin

Key words: ANCA-associated vasculitis, Churg-Strauss syndrome, CSS, thrombocytopenia, immunosuppressive therapy, thymodepressin, splenectomy without effect

AAVs — ANCA-ассоциированные васкулиты, CSS — синдром Чардж-Стросса, ТД — тимодепрессин

Введение

Синдром Чардж-Стросса (CSS) впервые был описан в 1951 г Churg и Strauss [3]. CSS, согласно последним классификациям, относится к васкулитам с наличием антител против нейтрофилов (ANCA-ассоциированным васкулитам -AAVs) [4]. AAVs представляют собой гетерогенную группу аутоиммунных заболеваний, к которым относятся гранулематоз с полиангиитом (Вегенера), микроскопический полиангиит и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, описанный как синдром Чардж-Стросса (Churg-Strauss syndrome — CSS). Последний отличается от других васкулитов такого типа наличием эозинофилии и астмы. Около 40% пациентов с CSS имеют антитела к нейтрофилам (являются ANCA-положительными).

В патогенезе CSS большую роль играют Т-хелперы 2 типа (Th2), продуцирующие ряд цитокинов, в том числе, интерлейкин-5 (IL-5) стимулирующий выработку фактора роста эозинофилов [5].

Клинически симптомы CSS развиваются постепенно. Выделяют 3 стадии развития болезни:

Первая — аллергическая — с проявлениями в виде астмы, аллергического ринита, синусита.

Вторая — эозинофильная — кроме увеличения эозинофилов в мокроте и периферической крови, наблюдается повышение температуры, похудание, ночная потливость, кашель, боли в животе и кровотечения из ЖКТ.

Третья стадия, кроме вышеперечисленных симптомов, включает системный васкулит, проявляющийся целым рядом симптомов — боль и отечность суставов, эозинофильные инфильтраты в легких, периферическая нейропатия, диарея, тошнота, одышка, бронхиальная астма, кровохарканье, боли в грудной клетке, сердечная недостаточность, гематурия, сыпь и язвы на коже.

Основные диагностические критерии включают эозинофилию, бронхиальную астму, мигрирующие легочные инфильтраты, тканевую эозинофилию, синуситы, поли- или мононейропатию [6].

Лечение CSS связано с применением глюкокортикоидов и цитостатических иммунодепрессантов, а также, в тяжелых случаях, ритуксимаба [7,8].

*Контакты. E-mail: wind007@mail.ru. Телефон: (916) 431-86-20

Клинический случай сочетания CSS с аутоиммунной тромбоцитопенией

Пациентка Т. Начало заболевания в возрасте 40 лет. В начале 80-х гг. у пациентки появились аллергические реакции на укусы насекомых и, в этот же период, явления риносинусита с образованием множественных полипов слизистой носовых ходов. В дальнейшем эти симптомы были отнесены к первым проявлениям заболевания. В 1984 г., 1988 и 1991 г. производились повторные полипотомии. Далее в 90-е гг. полипы рецидивировали до максимального размера 0,5 см.

В 1985 г. определялась периферическая лимфоаденопатия, преимущественно в левой подмышечной области. Был проведен онкологический поиск, после которого была удалена фиброма молочной железы (секторальная резекция) и удалено 13 периферических лимфатических узлов в левой половине грудной клетки. Результаты гистологического исследования: все лимфатические узлы оказались реактивными. Длительное последующее наблюдение не выявило опухолевого процесса, хотя лимфатические узлы периодически увеличивались. Повторное гистологическое исследование подмышечного лимфатического узла проведено в мае 2003 г. и также выявило реактивный лимфаденит.

С 1995 г. возникли изменения мелких суставов конечностей — узлы в области мелких суставов, постепенно достигшие размеров до 7 мм. Боли в суставах незначительные, мигрирующие.

В 1998 г. появился геморрагический синдром. После исследования установлен диагноз: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. Диагноз подтвержден данными исследования костного мозга (гиперплазия мегакариоцитов) и наличием анти-тромбоцитарных антител. Пациентка лечилась стероидными гормонами с временным улучшением и большим количеством осложнений (кушингоидизм, выраженный остеопороз). В связи с частыми рецидивами тромбоцитопении в 2000 г. произведена спленэктомия, которая не привела к стабилизации уровня тромбоцитов. Последующая терапия преднизолоном давала кратковременный эффект. Лечение азатиоприном было неэффективным и привело к осложнениям со стороны печени.

Впервые для лечения тромбоцитопении был применен Тимодепрессин (ТД). Препарат обладает доказанной способностью к супрессии лимфоидной дифференцировки на нескольких уровнях, самым важным из которых является гемопоэтическая стволовая клетка. ТД подавляет колониеобразование клеток костного мозга, обладает способностью сни-

жать процент клеток, находящихся в S-фазе клеточного цикла, и количество лимфоцитов в кровотоке. Тимодепрессин ингибирует миграцию стволовых клеток CD34+ и подавляет CD25 и CD69 маркеры активации лимфоцитов [9,10].

Тимодепрессин используется при необходимости подавить гиперреакции при любых аутоиммунных, гипериммунных и аллергических процессах. Положительный эффект иммуносупрессивного действия при иммунных цитопениях достигает 75% [1,2].

Стандартный протокол применения ТД: 2,0–3,0 мл 0,01% раствора ежедневно подкожно или в/м 7–10 дней, повторные курсы через 3–14 дней в зависимости от эффекта. Второй вариант введения — препарат вводят интраназально 1–2 раза в сутки по 1 мл 0,1% раствора в течение 7–14 дней. Перерыв между курсами 5–14 дней [2].

Положительный эффект, заключающийся в стабилизации показателей тромбоцитов на уровне $80\text{--}150 \times 10^9$, у пациентки был достигнут после длительного лечения курсами Тимодепрессина в дозе — 3,0 мг п/к в сутки — 20 мг на 7-дневный курс. Курсы проводились 2 раза в месяц до достижения стабильного эффекта. Через 3 месяца содержание тромбоцитов повысилось до нормы. Ремиссия продолжалась 10 месяцев на фоне продолжения лечения ТД в поддерживающей дозе — 10 мл на курс в месяц, после этого лечение было закончено. К положительному влиянию лечения стероидами и ТД, кроме увеличения содержания тромбоцитов, можно отнести исчезновение полипов и явлений синусита, которые в 2000-х гг. не рецидивировали.

Через 1,5 года после окончания лечения — в мае 2003 г. снова наблюдался рецидив тромбоцитопении ($57,0\text{--}17,0 \times 10^9$ и ниже) с выраженным геморрагическим синдромом. Лечение проводилось преднизолоном по 50 мг/сутки. Содержание тромбоцитов на фоне лечения (август 2003 г. — март 2004 г.) не превышало $40\text{--}87 \times 10^9$. Проводилось постепенное снижение дозы преднизолона, вплоть до отмены его. В августе 2004 г., при обострении, к лечению вновь был добавлен Тимодепрессин в дозе 15 мг за 5 дней на курс с 10 дневным перерывом. Лечение ТД продолжалось в течение года, затем сделан перерыв в связи с достижением стабилизации процесса, выражающееся в снижении интенсивности геморрагического синдрома, при увеличении содержания тромбоцитов. В последние 3 года содержание тромбоцитов удерживается в пределах нормы.

С 1995 г. до 2002 г. в единичных анализах (в одном из 6–10 анализов в год) наблюдалось повышение содержания эозинофилов в периферической крови до 11–13%, что не привлекало особого внимания. В 2003 — 2005 гг. — повышение содержания эози-

нофилов отмечалось во многих анализах. Одновременно стали частыми приступы бронхиальной астмы при воздействии запахов и в душных помещениях, по поводу которых проведено исследование у пульмонолога и начато применение ингаляционных стероидов 500–1000 мкг/сутки. В 2006 — 2007 гг. у больной продолжалось постепенное нарастание эозинофилов в крови (Рис. 1).



Рисунок 1. Содержание эозинофилов в крови пациентки по годам, %

При рентгенологических исследованиях до 2006 г. инфильтративные изменения в легких не наблюдались. Имелись только признаки диффузного пневмосклероза, атеросклероза аорты и мелкие петрификаты в корнях легких (2003, 2005 гг.).

В 2006 г. в нижних отделах правого легкого в проекции 6-го межреберья появилось затемнение однородной структуры, округлой формы с недостаточно четкими контурами, размером около 1 см в диаметре. Было начато подробное исследование в динамике на фоне противовоспалительного лечения. КТ легких от 31.01.06 г. Выявлены преимущественно субплевральные множественные округлой формы затемнения, однородной структуры, отдельные из них с достаточно четкими контурами, размерами от 7 до 18,5 мм. Большинство затемнений располагались в нижне-базальных отделах обоих легких.

На фоне противовоспалительного лечения в 2006 г. определялись колебания размеров и количества инфильтратов в легких: незначительное уменьшение количества выявляемых ранее очагов уплотнения легочной паренхимы и уменьшение их размеров на 1–2 мм сменялось умеренной отрицательной динамикой — инфильтраты прежних размеров и новый очаг тени в S4 правого легкого. В 2007 г. очаговые тени, ранее выявляемые субплеврально, сохранялись в прежних размерах, но в S8 с обеих сторон и в S5 слева появились новые участки уплотнения легочной ткани без четких контуров, размерами

около 3 см в диаметре, которые расценивались как характерные для эозинофильной пневмонии. Жидкости в плевральных полостях и полости перикарда нет.

В последующие 7 лет наблюдались те же изменения на КТ, с некоторыми колебаниями размеров и количества очагов. КТ исследования производились 2 раза в год.

2013 и 2014 г. мультиспиральная компьютерная томография выявила субплевральные многочисленные очаги различной формы и размеров. Фрагментарное обызвествление стенок крупных бронхов.

Дополнительные исследования: фибробронхоскопия с исследованием лаважной жидкости, цитологические исследования, позволили исключить туберкулез, воспалительные процессы и опухолевые процессы и выявить эозинофилию в мокроте и лаважной жидкости. В процессе обследования исключены паразитоз, туберкулез, вирусные и другие инфекции.

Многokrратно исследованы антитела к ДНК, тиреопероксидазе, кардиолипину, к различным инфекциям, тромбоцитам, нейтрофилам. Выявлены антитела к тромбоцитам и тиреопероксидазе, умеренно повышенные. В аксиллярной области справа определялся лимфатический узел размером 16,8 мм — дальнейшем его размеры незначительно колебались.

Проведены дополнительные консультации и исследования в НИИ туберкулеза в 2006 г. (туберкулез исключен), в НИИ ревматизма, где подтвержден диагноз: синдром Чардж-Стросса с полиартритом. Дифференциальный диагноз проведен с узелковым периартериитом. Последний был исключен. Назначено лечение стероидами на длительный срок. Назначены нестероидные противоревматические препараты в суставах — плаквенил, хондроксид.

В 2007 г. консультация в НИИ пульмонологии: ХОБЛ, бронхиальная астма, синдром Чардж-Стросса. Назначение: Беклозон (250мкг) — 2 вдоха×2р/день, форадил 2 капс /день, кетотифен и лоратадин по 1т/день все в течение 3 мес. Системные ГКС-терапия (преднизолон 15мг/сутки) на длительный срок.

В 2008 г. консультация и лечение у ЛОР-врача — 10 ингаляций гидрокортизона с хорошим эффектом по поводу узелков на голосовых связках. Проявлений полипоза в носовых ходах не выявлено.

Таким образом, подробное исследование, сопоставление и анализ всех проявлений постепенно развивающегося патологического процесса, наблюдающегося у больной в течение многих лет, позволили

нам в 2006 г. поставить клинический диагноз: синдром Чардж-Стросса с сопутствующей аутоиммунной тромбоцитопенией. Наблюдение в течение последующих лет и динамические исследования подтвердили данный диагноз.

У больной обнаружены симптомы заболевания, соответствующие последовательному развитию всех трех стадий болезни.

1-я стадия — аллергическая — с проявлениями в виде бронхиальной астмы, аллергического ринита, рецидивирующего полипоза наблюдалась в течение первых 15 лет.

2-я стадия — с присоединением реактивной эозинофилии констатирована через 10 лет после первых признаков болезни и сохраняется в течение 25 лет.

3-я стадия, включающая симптомы системного васкулита, наблюдается в последние 9 лет и включает мигрирующие эозинофильные инфильтаты в легких, мигрирующие боли в мелких суставах, редкие эпизоды одышки и удушья, сердечную недостаточность, боли в животе.

Кроме типичных для CSS проявлений у пациентки более 20 лет наблюдалась реактивная лимфоаденопатия и аутоиммунная тромбоцитопения. Тромбоцитопения оказалась рефрактерной к лечению кортикостероидами, что привело к необходимости спленэктомии в 2000 г. Последние симптомы не являются характерными для CSS. Если описание сочетания реактивной лимфоаденопатии и CSS встречаются в единичных работах, то развитие аутоиммунной тромбоцитопении при CSS в литературе не обнаружено.

Отсутствие выраженной прогрессии заболевания, вероятно, связано с активным лечением аутоиммунной тромбоцитопении — сначала длительными курсами глюкокортикоидов, затем иммунодепрессантами.

Назначенное лечение Тимодепрессином в связи с рецидивами тромбоцитопении продолжается с 2000 г. до настоящего времени. ТД используется в качестве основного иммуносупрессора не только для лечения тромбоцитопении, но и для лечения CSS вместе с ингаляторными стероидами в связи с необходимостью коррекции инфильтративных процессов в легких и эозинофилии.

Заключение

В данном сообщении описан случай длительного течения CSS, включающего все стадии развития про-

цесса, все основные диагностические критерии и сочетающегося с аутоиммунной тромбоцитопенией. Данное сочетание ранее не описывалось. Впервые предложен новый вид лечения с помощью иммунопептида Тимодепрессина. В данном случае Тимодепрессин являлся основным иммунодепрессантом, создавшим условия для длительной компенсации и стабилизации обоих процессов, а также позволившим избежать тяжелых осложнений, связанных с необходимостью длительного приема больших доз глюкокортикоидов.

А

Список литературы:

1. Виноградова Ю.Е., Замулаева И.А., Павлов В.В. и др. Применение Тимодепрессина для лечения аутоиммунных цитопений. Тер. Архив. 2002; 8: 64–67.
2. Виноградова Ю.Е., Потеев Н.С., Виноградов Д.Л. Лимфомы кожи. Диагностика и лечение. Монография. «Практическая медицина», Москва. 2014; 1–175
3. CHURG J, STRAUSS L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. Am J Pathol. 1951 Mar-Apr; 27(2):277–301.
4. Mouthon L, Dunogue B, Guillevin L. Diagnosis and classification of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly named Churg-Strauss syndrome). J Autoimmun. 2014 Feb-Mar; 48–49.
5. Katzenstein ALA. Diagnostic features and differential diagnosis of Churg-Strauss syndrome in the lung. A review. Am J Clin Pathol. 2000;114:767–772.
6. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). Arthritis Rheum. 1990 Aug;33(8):1094–100.4.
7. Thiel J, Hässler F, Salzer U, Voll RE, Venhoff N. Rituximab in the treatment of refractory or relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome). Arthritis Res Ther. 2013 Sep 24;15(5):R133. doi: 10.1186/ar4313.
8. Timlin H, Lee SM, Manno RL, Seo P, Geetha D. Rituximab for remission induction in elderly patients with ANCA-associated vasculitis. Semin Arthritis Rheum. 2015 Feb 20. Pii)
9. Deigin V.I., Semenets T.N., Zamulaeva I.A. et al. The effects of the EW dipeptide optical and chemical isomers on the CFU-S population in intact and irradiated mice. International Immunopharmacology. 2007; 7, 375–382
10. Deigin V.I., Poverenny A.M., Semina O.V., Semenets T.N. Reciprocal effect of optical isomerism of EW-dipeptides on immune response. Immunology Letters 1999; 67, 41–46

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



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

В.Э. Медведев*

Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФПК МР Медицинского института РУДН

ПСИХОСОМАТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА В РОССИИ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

26 марта 2015 г. в Москве состоялась Межвузовская научно-практическая конференция «Психосоматическая медицина в России: достижения и перспективы», ставшая продолжением серии аналогичных мероприятий, организуемых кафедрой психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института РУДН.

Конференция, предназначенная для широкого круга специалистов (психиатры, наркологи, психотерапевты, кардиологи, гастроэнтерологи, терапевты, семейные врачи, пластические хирурги, косметологи и др.), привлекла внимание более 280 практикующих врачей и научных работников. Программа включала обсуждение разнообразных аспектов взаимосвязей психической и соматической патологии в различных областях медицины.

Серию докладов, посвященных взаимосвязям тревожных, депрессивных и соматических расстройств, открыло выступление доцента, к.м.н. В.И. Фроловой (кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФПКМР МИ РУДН). Ссылаясь на современные данные отечественных и зарубежных исследований, докладчик указала на высокую распространенность пограничных психических расстройств в общей медицинской практике — до 64,1% и потребность в назначении психотропных средств стационарным больным общего профиля (в среднем 37%) (Сахнова И.В. с соавт., 2013; Egede E., 2007). При этом последний показатель может достигать 83,3% при хроническом гастрите (Габбасова Л.В. с соавт., 2013), 59% при тяжелых заболеваниях легких, 43% при заболеваниях мочевыводящих путей, 39% при артериальной гипертензии (Исмаилов Н. с соавт., 2013), 38% — у пациентов пластического хирурга и косметолога (Медведев В.Э. с соавт. 2012).

По мнению многих исследователей, психопатологические расстройства и многие соматические заболевания имеют общие звенья патогенеза. В частности, изменение выработки серотонина приводит к развитию не только симптомов депрессии, но и к нарушению функции эндотелия сосудов (Hedayati S.S., Finkelstein F.O. 2009); гиперактивность гипоталамо-

гипофизарно-надпочечниковой системы регистрируется при депрессии, тревожных расстройствах и сахарном диабете (Champaneri S. с соавт., 2010). При тревожных расстройствах выявлена стимуляция транскрипции провоспалительных генов (Tar P.P. et al., 2001), увеличение антител к ДНК, воспалительных цитокинов в плазме крови (Raison C.L. et al., 2006; 2014), повышение чувствительности глутаматных рецепторов (Muller N. et al., 2007), что способствует развитию иммуновоспалительных заболеваний (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Шегрена, болезнь Бехчета) (Вельтищев Д.Ю. с соавт., 2006; Лисицина Т.А. с соавт., 2013).

Кроме того, общность ряда клинических проявлений тревоги, депрессии и соматического заболевания обуславливает запоздалое попадание больных в поле зрения психиатра, приводит к гипердиагностике другими специалистами функциональных расстройств (вегето-сосудистой дистонии, синдромов гипервентиляции, раздраженного кишечника, мочевого пузыря, хронической ишемии головного мозга, алгий) и затрудняет терапию (Лаукс Г., Мюллер Х.Ю., 2010).

Для облегчения задачи первичной диагностики тревожных и депрессивных расстройств врачами общей практики В.И. Фролова привела и прокомментировала основные симптомы указанных состояний. Лектор подчеркнула необходимость дополнительного образования врачей различных специальностей по программам дополнительного образования в области психиатрии и психосоматики. В качестве примера приводились краткосрочные семинары и тематические циклы, разработанные и внедренные на кафедре психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФПКМР МИ РУДН.

Точку зрения терапевта на распространенность, значение и требования к психотропным препаратам, применяемым в общей медицинской практике, представила д.м.н. Г.Б. Селиванова (кафедра общей терапии ФДОВ РНИМУ им. Н.И.Пирогова). Среди многочисленных данных врачу-терапевту, по мнению докладчика, необходимо помнить о высокой вероятности развития тревожных, вплоть до пани-

*Контакты. E-mail: melkorcard@mail.ru. Телефон: (916) 652-64-73



ческих, расстройств при патологии ЦНС и других систем органов вследствие фармакотерапии, при изменении личности вследствие хронического заболевания, реакции личности на болезнь, осложнения болезни или предстоящие диагностические или лечебные процедуры.

Профессор указала на двоякую роль тревоги: с одной стороны, тревожные расстройства развиваются на фоне широкого спектра соматической патологии (гипер-, гипотиреоз, гипогликемия, сахарный диабет, феохромоцитома, хронические обструктивные заболевания легких, бронхиальная астма, легочная эмболия, сердечные аритмии, пролапс митрального клапана, опухоли ЦНС, ОНМК, травматические повреждения головного мозга и др.); с другой, тревога становится одним из важнейших факторов манифестации и повторных обострений телесных недугов (артериальная гипертензия, стенокардия, язвенная болезнь, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и т.д.). Кроме того, патологическая тревога может развиваться как побочный эффект от приема бронходилататоров, психостимуляторов, кортикостероидов или в рамках синдрома отмены.

В сообщении профессора, д.м.н. Д.Ю. Вельтищева (кафедра психиатрии ФДПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, отдел стрессовых расстройств «МНИИ психиатрии ФМИЦПН им. Ф.Б. Сербского») «Тревога и генерализованное тревожное расстройство (ГТР) в соматической практике» внимание врачей заострилось на высокой распространенности (7,9–22,6% (Ustun T., Sartorius N., 1999)), трудности диагностики и терапии ГТР. По оригинальным данным ГТР — самое частое из тревожных расстройств в общей медицине. Однако у 52% больных с соматической патологией расстройство не диагностируется в связи с постоянными на протяжении 20 лет изменениями критериев диагноза, интерпретации ГТР врачами в качестве акцентуации или расстройства



личности, варианта депрессии, смешанного тревожно-депрессивного расстройства или дистимии, а также преобладания у 47,8% пациентов жалоб соматического характера (Montgomery G., 2009).

Доклад доцентов, к.м.н. Т.Ю. Линевой и к.м.н. А.Е. Брюхина (кафедра психиатрии медицинского института РУДН) касался психосоматических аспектов нарушений пищевого поведения — психических расстройств, сопряженных с тяжелыми, зачастую необратимыми и даже летальными осложнениями.

В обзорном сообщении были представлены данные о продолжающихся в научных кругах дискуссиях по вопросу квалификации анорексии и булимии в качестве самостоятельных заболеваний, вариантов единого психопатологического состояния или синдромов в рамках иной психической патологии. Так, катамнестические исследования свидетельствуют о наличии своевременно не диагностированной ранней детской шизофрении и других преморбидных расстройств аутистического спектра примерно у 25% больных нервной анорексией (Сулейманов Р.А., 2005).

В генезе нервной анорексии и булимии тесно переплетены психогенные и биологические факторы. Наряду с наследственным предрасположением значительную роль в этиологии пищевых расстройств отводят «приобретенному предрасположению», связанному с внутриутробными и ранними постнатальными экзогенно-органическими поражениями головного мозга.

Развитие в молодом возрасте, преимущественно у девушек, отказ от еды с целью похудения, выраженное истощение, аменорея, повышенная двигательная активность — основные признаки нервной анорексии. Депрессивные расстройства обнаруживаются у 60–96% больных пищевыми расстройствами.

При нервной анорексии наблюдается максимальная смертность среди всех пациентов с психическими расстройствами, при этом 2-е место по частоте причин смертности после соматических осложнений занимает суицид. В целом, смертность при нервной анорексии возрастает с продолжительностью катамнестического наблюдения и достигает 40% при длительности наблюдения более 10 лет.

Выступление доцента, к.м.н. В.Э. Медведева (кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФПКМР МИ РУДН) посвящалось психосоматическим корреляциям у пациентов с патохарактерологическими расстройствами и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

На основании собственных данных, полученных в ходе обследования выборки пациентов кардиоло-

гических стационаров с верифицированными диагнозами таких «психосоматических» заболеваний как гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), фибрилляция предсердий (ФП) и патохарактерологическими расстройствами (РА) выделены две группы больных: с синергическим и альтернирующим типами течения ССЗ.

Синергический тип взаимодействия РА и ССЗ характеризуется проявлениями реактивной соматопсихической лабильности, психогенными провокациями манифестации и повторных экзацербаций ССЗ, зависимостью стереотипов течения от динамики патохарактерологических расстройств. Синергический тип взаимодействия реализуется при доминировании РА истерического (34,6%), ананкастического (18,3%), тревожно-мнительного (14,1%) и гипертимного (11%) круга.

У пациентов с синергическим типом течения ССЗ регулярная психотерапия и прием адекватной (по эффективности и переносимости) психофармакотерапии в профилактических целях в течение 0,5–1,5 лет статистически достоверно приводит к уменьшению частоты возникновения обострений ССЗ и обращаемости к специалистам-кардиологам по поводу не обусловленной объективной тяжестью ССЗ соматоформной симптоматики.

Альтернирующий тип течения ССЗ отражает отсутствие влияния динамики РА на условия манифестации и повторных обострений заболеваний, их клинико-динамических характеристик, и определяется



иными (наследственными и соматогенными) факторами. При альтернирующем типе течения ССЗ доминируют патохарактерологические девиации гипертимического (37,1%), шизоидного (25,9%) и обсессивно-компульсивного (14,6%) типа.

Таким образом, по мнению автора, РЛ выступают в качестве «модератора», соопределяющего динамику ССЗ при синергическом типе течения и «реакцию на болезнь» — при обоих типах течения.

Профессор, д.м.н. А.Н. Боголепова (кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им. Н.И. Пирогова) заострила внимание врачей на проблеме аффективных расстройств при цереброваскулярной патологии (острая или хроническая сосудистая мозговая недостаточность). Согласно представленным результатам профилактических осмотров населения хроническая церебральная ишемия выявляется у лиц трудоспособного возраста в 20–30% случаев (Суслина З.А., 2005, 2006). При этом частота развития постинсультной депрессии в популяции составляет 25% — 79%, сосудистой депрессии 38 — 60%.

В основе столь высокой коморбидности могут лежать нейротрофические изменения, выявляемые при депрессии и сосудистой мозговой недостаточности: снижение уровня экспрессии мозгового нейротрофического фактора BDNF, нарушение процессов нейрогенеза, метаболизма фосфолипидов, Р-субстанции и других нейрокининов, активности NMDA-рецепторов с усилением токсического влияния глутамата на нейроны, угнетение транспорта глюкозы (Sapolsky R.M. 2000; Bondy B. 2002; Macher J-P., Crocq M-A., 2004).

По данным собственного исследования докладчика частота встречаемости депрессивных симптомов у пациентов с острой или хронической сосудистой мозговой недостаточностью различна: общие соматические симптомы обнаруживаются у всех больных, гипотимия — в 92% наблюдений, инсомния, снижение работоспособности и активности, а также соматические симптомы тревоги и ипохондрические фобии — в 96%, генитальные симптомы — в 92%, психическая тревога — в 88%, желудочно-кишечные соматические симптомы — в 40%. Помимо этого, больные с сосудистой депрессией обычно имеют нейropsychологические нарушения с расстройством исполнительных функций, выраженную тенденцию к психомоторному торможению (Боголепова А.Н., 2003).

Наличие депрессии у данного контингента больных сопряжено с рядом ухудшающих прогноз факторов: пациенты с депрессией в 3 раза чаще, чем пациенты без депрессии, нарушают предписанный режим терапии, что, в свою очередь, увеличивает продол-

жительность восстановительного периода и реабилитации, риск повторного инсульта и последующего летального исхода, обуславливает плохое восстановление когнитивного и неврологического дефицита, более значимые нарушения активности повседневной жизни, усугубление тяжести сопутствующих соматических заболеваний.

На одной из важнейших проблем, актуальных для лечения как психических, так и соматических заболеваний, подробно остановился в докладе «Низкая приверженность к терапии и депрессия в общей медицинской практике — две проблемы или одна?» профессор, д.м.н. Ф.Ю. Копылов (кафедра профилактической и неотложной кардиологии Института профессионального образования I МГМУ им. И.М. Сеченова).

Приверженность лечению — это степень соответствия поведения больного рекомендациям, полученным от врача в отношении приема препаратов, соблюдения диеты и других мер изменения образа жизни. Таким образом, приверженность к лечению означает, что пациент вовремя принимает лекарство в необходимой, предписанной врачом дозе и соблюдает рекомендации по образу жизни.

Автор сообщения привел данные исследований о том, что через 1 час после посещения врача 60% пациентов не могут вспомнить и сказать, что конкретно им рекомендовал врач (National Council on Patient Information and Education Source: PharmExecutive, 2005); приверженность к терапии при хронических соматических заболеваниях находится в пределах 55%: у онкобольных — 18%, у пациентов с артериальной гипертензией — 40%, с депрессией, рассеянным склерозом, сахарным диабетом — по 45%, с болезнью Паркинсона — 54% (WHO, 2003; Leopold N.A. et al., 2004; Treadaway K. et al., 2006); каждый второй пациент с АГ прекращает лечение в течение одного года (Van Wijk B.L.G. с соавт., 2005). Главный фактор риска смерти при вторичной профилактике ИБС — низкая приверженность к терапии.

Особое место среди причин низкой приверженности к терапии занимает наличие у пациента депрессии. В частности, согласно мета-анализу 12 исследований с 1968 по 1998 год по влиянию депрессии на приверженность к лечению у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, хронической почечной недостаточностью, ревматоидным артритом депрессия снижает приверженность к лечению в 3 раза (Olestra M., 2014).

Основной темой выступления руководителя группы психиатрических исследований, ведущего научного сотрудника «НИИ Нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко» д.м.н. О.С. Зайцева стало описание патогенеза, клинических проявлений и возмож-

ностей современной терапии психоорганического синдрома после очаговых поражений мозга.

Психоорганический синдром — состояние общего психического снижения с ослаблением памяти, сообразительности, воли и эмоциональной устойчивости, приводящих к ограничению трудоспособности и иных адаптационных возможностей.

Особо подчеркивалась важность локализации патологических процессов для диагностики и объяснения клинических проявлений. При наличии очаговых поражений в лобных долях головного мозга доминируют эмоционально-личностные расстройства (эйфория, расторможенность или апатия, безразличие или несдержанность, лабильность, а также безответственность, инфантильность, шутливость), отмечается некритичность, неадекватность поведения, психомоторная замедленность с трудностями начала и осуществления деятельности, удержания внимания, бедность суждений, моторная афазия. При поражении височных долей чаще регистрируется расстройства памяти, узнавания, мышления, речи, восприятия пространства и времени, тоскливая или тревожная депрессия, биполярные аффективные колебания, шизофреноподобные и другие психотические расстройства, слуховые, обонятельные, вкусовые галлюцинации. При патологии теменных долей могут обнаруживаться нарушения восприятия и локализации телесных раздражений (в частности неспособность определить предмет, вложенный в руку — астереогноз), дисграфия, акалькулия, фингер-агнозия, нарушение ориентировки в правом-левом, односторонние сенестопатии. Локализация патологических процессов в затылочных долях сопряжена с развитием зрительных галлюцинаций, ажитации,

раздражительности, подозрительности, утомляемости, дефектов восприятия, зрительной агнозии (в частности — неузнавание лиц (прозопагнозия)).

Не обошлась конференция без обсуждения психотерапии больных с соматическими, психическими и психосоматическими заболеваниями.

С докладом «Клиническая психосоматическая психотерапия» выступила председатель правления московского общества психотерапевтов и клинических психологов (МОП) к.м.н., доцент Н.А. Зуйкова (кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФПКМР МИ РУДН). Клиническая психосоматика, по мнению автора, проявляется в приверженности клинике (включая личностную и характерологическую почву, предполагающую определенную стихийную природную защиту, которую врач учитывает и врачеванием совершенствует), в изучении «внутренней картины болезни» — так же характерной составляющей психосоматозов и в изучении предрасположенности телесно — душевной конституции человека к определенным психосоматическим заболеваниям.

По окончании конференции все слушатели получили сертификаты государственного образца. Работа конференции сопровождалась выставкой достижений современной психофармакотерапии российских и зарубежных фармкомпаний, а также продукции известных издательств, специализирующихся на выпуске медицинской литературы: «Consilium Medicum» («Журнал психиатрии и психофармакотерапии им. П.Б. Ганнушкина» и т.д.), «ИМА-ПРЕСС» («Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика» и др.), «Синапс» («Архивъ внутренней медицины») и др.



Правила оформления статьи для журнала «Архивъ внутренней медицины»

Уважаемые авторы! Руководство и редакция журнала «Архивъ внутренней медицины» благодарят вас за сотрудничество. Напоминаем вам, что согласно требованиям, предъявляемым к изданиям, входящим в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, при направлении статьи в редакцию журнала «Архивъ внутренней медицины» необходимо строго соблюдать следующие правила:

1. Каждая статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором была выполнена работа.
2. Статья должна быть напечатана **на русском языке**, шрифтом Times New Roman, кегль 14, через 2 интервала с шириной полей 2,5 см. В редакцию необходимо присылать 2 экземпляра статьи (в печатном и электронном виде).
3. Размер оригинальных статей, включая рисунки, таблицы, схемы, литературу, резюме и ключевые слова, учитывая кегль 14 через 2 интервала, не должен превышать 15 страниц, обзора — 20 страниц.
4. Титульный лист должен содержать: 1) **инициалы и фамилию автора (-ов)**; 2) **название статьи**; 3) **полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории)**, в котором выполнена работа, город, страну. Фамилии иностранных авторов следует писать в оригинальной транскрипции. Статья должна быть подписана всеми авторами. Кроме того, согласно новым требованиям ВАК, для публикации в журнале и размещения на сайте издательства просьба представлять **на отдельном листе сведения о каждом авторе**: 1) фамилию, имя и отчество; 2) должность, ученую степень, ученое звание; 3) полный почтовый служебный адрес (с шестизначным почтовым индексом) и e-mail; 4) номер служебного телефона и факса. Также следует отметить автора (-ов), ответственного за переписку с редакцией.
5. Название статьи должно быть сформулировано по возможности **информативно и емко, но кратко и без сокращений**.
6. В выходных данных указываются: а) название работы; б) инициалы и фамилия автора (-ов); в) название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнена работа; г) город; д) страна.
7. Необходимо придерживаться следующего плана написания статьи с выделением каждого пункта в раздел (за исключением обзоров, лекций, кратких сообщений):
 - а) **краткое введение** с указанием целей и задач данного исследования;
 - б) **раздел «Материалы и методы»** должен содержать сведения о методах исследования, достаточные для их воспроизведения, однако не следует подробно описывать известные методы, опубликованные ранее. В этом случае достаточно дать ссылку на соответствующий источник литературы. Однако модификации известных методик, разработанные автором (-ами), нужно описать подробно. Необходимо указывать квалификацию и происхождение наиболее важных реактивов и приборов. Названия компаний и фирм-производителей следует давать в оригинальной транскрипции;
 - в) **раздел «Результаты и обсуждение»** должен быть написан кратко и логично с представлением статистической обработки результатов данного исследования;
 - г) **выводы**, резюмирующие результаты исследования;
 - д) **список литературы** в алфавитном порядке;
 - е) **резюме** на русском и английском языках, **ключевые слова** на русском и английском языках.
8. К статье должно быть приложено краткое резюме, отражающее содержание работы, размером не более 0,5 страницы машинописи, на русском и английском языках, с указанием названия статьи, фамилий всех авторов, а также ключевых слов к статье. **Таблицы** помещаются в тексте или в конце статьи. Каждая таблица должна иметь название и соответствующую ссылку на нее в тексте. В графах таблиц не должно быть пустот или непоясненных прочерков. Таблицы должны быть компактными, их шапка должна соответствовать содержанию граф. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте, обязательна их статистическая обработка и объяснение в тексте с указанием принадлежности информации к конкретной таблице. При использовании в таблице сокращений, не упомянутых в статье, или символов (*, ** и т.п.) смысл их объясняется в примечании под таблицей.
9. Все **математические формулы** должны быть тщательно выверены. В формулах необходимо различать: строчные и прописные буквы (прописные обозначаются двумя черточками снизу, строчные — двумя черточками сверху), латинские буквы подчеркиваются синим карандашом, греческие обводятся красным и расшифровываются на полях, подстрочные и надстрочные буквы обозначаются дугой снизу и сверху соответственно.
10. В тексте **не допускаются сокращения**, кроме единиц измерения, входящих в **систему единиц СИ** (кг, г, м, см, мм, л, мл, В, Вт, МА, Ки и т.п.).

11. Список литературы прилагается к статье на отдельном листе. Библиографические ссылки в тексте статьи должны даваться номерами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы, который формируется в алфавитном порядке: фамилия и инициалы автора (-ов) (сначала отечественные, затем зарубежные авторы, в транскрипции оригинала), далее:
 - для статей в журналах: название статьи, название журнала, год, том, выпуск, страница;
 - для книг и сборников: название (по титульному листу), место и год издания, количество страниц;
 - для диссертаций (авторефератов): название диссертации (автореферата) дис. ... д-ра (канд.) мед. (биол.) наук, город, год. В оригинальных статьях цитируется не более 30, в передовых статьях и обзорах литературы — не более 60 источников. В монографиях указываются фамилия и инициалы авторов, полное название книги, место, год издания; в журналах, сборниках, научных трудах — фамилия автора и его инициалы, полное название статьи, на которую дается ссылка, год, том, номера страниц «от» и «до»; в сборниках дополнительно к перечисленному — место издания. В список литературы не включаются неопубликованные работы и учебники. Ответственность за правильность данных, приведенных в указателе литературы, несет автор.
12. К статье может быть приложено **минимальное количество рисунков** (не более 5) с подрисуночными подписями (сюда относятся также диаграммы и графики), необходимых для понимания текста. В тексте статьи должна быть ссылка на каждый рисунок. Микрофотографии и фотографии рентгенограмм должны быть размером 6х9 см. Рисунки должны быть четкими. Количество обозначений на рисунке должно быть сведено к минимуму, все объяснения следует давать в подрисуночной подписи. Каждый рисунок печатается на отдельной странице. На обороте рисунка карандашом проставляются его номер, фамилия автора и название статьи, обозначается верх и низ рисунка. Рисунки нумеруются отдельно от таблиц. Сначала дается общая подпись к рисунку, а затем, в примечании, расшифровка цифровых или буквенных обозначений. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение, метод окраски.
13. **Рисунки (графики, диаграммы), представленные в электронном виде, должны быть в файлах с расширением TIFF, BMP, JPEG, PPT.** При этом может использоваться любая программа, поддерживающая эти форматы.
14. Статья должна быть тщательно выверена и отредактирована автором (-ами).
15. Направление в редакцию работ, уже опубликованных или отправленных в другие журналы, не допускается.
16. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать присланные статьи. Корректуры автору (-ам) не высылаются, вся работа с ними проводится по авторскому оригиналу. Редакция имеет право направить статью экспертам в области, обсуждаемой в статье темы, для независимой (анонимной) научной экспертизы (рецензирования). Статьи, отправленные авторам для исправления, должны быть возвращены в редакцию не позднее чем через 2 (две) недели после получения. Если статья возвращена в более поздний срок, редакция оставляет за собой право изменять дату поступления статьи в печать, по своему усмотрению проводить научное редактирование и вносить правки в статью или отказать в публикации.
17. Автор (-ы), направляя статью в редакцию, поручает (-ют) редакции обнародовать произведение посредством его опубликования в печати и электронном издании. Редакция при использовании статьи вправе снабжать ее любым иллюстрированным материалом, рекламой и разрешать это делать третьим лицам.
18. Автор (-ы), направляя статью в редакцию, соглашается (-ются) с тем, что к редакции и издательству журнала переходят исключительные имущественные права на использование статьи (переданного в редакцию журнала материала, в т.ч. такие охраняемые объекты авторского права, как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т.п.), в т.ч. на воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение и тиражирование; на перевод на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала со статьей автора (-ов) в целях распространения, на доведение до всеобщего сведения. Указанные выше права автор (-ы) передает (-ют) редакции и издательству без ограничения срока их действия, на территории всех стран мира без ограничения, в т.ч. на территории Российской Федерации. Права на рукопись считаются переданными автором (-ами) редакции и издательству с момента принятия в печать.
19. За автором (-ами) сохраняется право использования опубликованного материала, его фрагментов и частей в научных и преподавательских целях.
20. Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного разрешения издательства, с обязательным указанием названия журнала, номера и года публикации.
21. Статьи, оформленные с нарушением вышеизложенных правил, публиковаться не будут.
22. Статьи следует направлять почтой по адресу: 115088, г. Москва, ул. Угрешская, д. 2, стр. 145, ООО «Синапс», редакция журнала «Архивъ внутренней медицины» (распечатка + электронный носитель) или по электронной почте: o_chernova@medarhive.ru.

Телефоны редакции: +7 (495) 777-41-17.