



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

Главный редактор — **Сторожаков Геннадий Иванович**, академик РАН, д.м.н., проф.

Зам. главного редактора — **Ильченко Людмила Юрьевна** (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.

Дворецкий Л. И. (Москва), д.м.н., проф.

Карабиненко А. А. (Москва), д.м.н., проф.

Михин В. П. (Курск), д.м.н., проф.

Ойроткинова О. Ш. (Москва), д.м.н., проф.

Сайфутдинов Р. И. (Оренбург), д.м.н., проф.

Сидоренко С. В. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Стаценко М. Е. (Волгоград), д.м.н., проф.

Терентьев В. П. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.

Ткачева О. Н. (Москва), д.м.н., проф.

Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.

Ягода А. В. (Ставрополь), д.м.н., проф.

Якушин С. С. (Рязань), д.м.н., проф.

Редакционный совет

Васюк Ю. А. (Москва), д.м.н., проф.

Кактурский Л. В. (Москва), д.м.н., проф.

Камышева Е. П. (Н. Новгород), д.м.н., проф.

Мазуров В. И. (Санкт-Петербург), член-корр. РАН, д.м.н., проф.

Малеев В. В. (Москва), академик РАН, д.м.н., проф.

Мухин Н. А. (Москва), академик РАН, д.м.н., проф.

Насонов Е. Л. (Москва), академик РАН, д.м.н., проф.

Никитин Ю. П. (Новосибирск), академик РАН, д.м.н., проф.

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.

Научно-практический журнал для работников здравоохранения

Включён в Перечень ведущих рецензируемых периодических изданий ВАК Минобрнауки РФ



www.medarhive.ru
ДЕКАБРЬ 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 Александровна Былова, к. м. н.

mededitor@medarhive.ru

Верстка

Виталий Котов

Отдел распространения и рекламы

Александр Мазуров

reklama@medarhive.ru

Тираж 3000 экземпляров.

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

Свидетельство о регистрации

ПИ № ФС77-45961 от 26 июля 2011 г.

Отпечатано в типографии «Onebook.ru»

ООО «Сам Полиграфист»

129090, г. Москва, Протопоповский переулок, д. 6

www.onebook.ru

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Ответственность за содержание рекламы несут компании-рекламодатели.

Ⓐ авторский материал

Ⓟ публикации на правах рекламы

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале

«Архивъ внутренней медицины»,

размещение таких материалов в любых СМИ и Интернете

допускается только по согласованию с редакцией.

Распространяется по подписке.



СОДЕРЖАНИЕ

Клинические рекомендации

<i>Н.Т. Ватутин, А.С. Смирнова, Г.Г. Тарадин</i> Хроническая обструктивная болезнь легких: определение, эпидемиология, патофизиология, клиника и лечение (пересмотр рекомендаций GOLD 2013 г.)	3
--	---

Обзорные статьи

<i>И.В. Семенова, Ж.Б. Понежева</i> Современные принципы терапии хронических гепатитов различной этиологии	14
---	----

<i>Я.Д. Янковская, Т.Я. Чернобровкина, М.И. Кошкин</i> Современное состояние проблемы иксодовых клещевых боррелиозов	21
--	----

<i>Л.И. Дворецкий, О.Ю. Карпова, Е.Н. Александрова, С.Ю. Петрова</i> Амилоидоз сердца у пожилых	28
--	----

Лекции

<i>О.Ш. Ойнопкинова, А.В. Есипов, М.Б. Паценко, Д.А. Мироненко, А.В. Тыщук</i> Из истории острых мезентериальных окклюзий (эпоха нового времени). Часть I	37
--	----

Оригинальные статьи

<i>И.А. Стародубцева</i> Влияние комплексной терапии на маркеры воспаления больных вторичным остеоартрозом	42
---	----

<i>Л.И. Ткаченко, В.В. Малеев, Д.М. Сариева</i> Нарушение липидного обмена у больных хроническим вирусным гепатитом С	50
---	----

<i>Л.О. Понежева, Ж.Б. Понежева, А.Н. Купченко</i> Особенности течения острых респираторных заболеваний у больных с атопиями	57
--	----

Разбор клинических случаев

<i>А.Ю. Ищенко, Е.Ю. Ильина, Н.А. Былова</i> Острое респираторное заболевание как дебют системной красной волчанки	63
--	----

<i>Н.А. Былова</i> Контрольная работа по терапии	68
---	----

Отчет о мероприятии

<i>Н.А. Былова</i> Спешите делать добро	70
--	----

<i>В.Э. Медведев, В.И. Фролова, Р.А. Кардашян</i> Современные модели организации и методы терапии психических расстройств	73
---	----

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

Н.Т. Ватулин^{1,2}, А.С. Смирнова*¹, Г.Г. Тарадин¹¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, кафедра госпитальной терапии, г. Донецк, Украина²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, г. Донецк, Украина

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОФИЗИОЛОГИЯ, КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ (ПЕРЕСМОТР РЕКОМЕНДАЦИЙ GOLD 2013 Г.)

M.T. Vatutin^{1,2}, G.S. Smyrnova*¹, G.G. Taradin¹¹M. Gorky Donetsk National Medical University, department of hospital therapy, Donetsk, Ukraine²V.K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery Donetsk, Ukraine

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: DEFINITION, EPIDEMIOLOGY, PATHOPHYSIOLOGY, CLINICAL PICTURE AND TREATMENT (GOLD 2013)

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких: определение, эпидемиология, патофизиология, клиника (пересмотр рекомендаций GOLD 2013 г.). В представленном переводе клинических рекомендаций Global Initiative for Obstructive Lung Disease 2013 года отражены вопросы эпидемиологии, патофизиологии, клиники, а также лечения хронической обструктивной болезни легких.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, рекомендации.

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease: definition, epidemiology, pathophysiology, clinical picture (GOLD 2013). Vatutin M.T., Smyrnova G.S., Taradin G.G. The represented translation of the new international guidelines (GOLD 2013) reflected the epidemiology, pathophysiology, clinical picture and treatment of chronic obstructive pulmonary disease.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; guidelines

GOLD — Global Initiative for Obstructive Lung Disease, ММП — металлопротеиназа, ОФV₁ — объем форсированного выдоха, ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость легких, ХОБЛ — хронические обструктивные заболевания легких

В январе 2013 года комитет GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Disease) представил обновленное руководство «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронического обструктивного заболевания легких (ХОБЛ)», ставшее результатом анализа новых исследований, опубликованных в период между июлем 2011 и декабрем 2012 гг. По мнению экспертов, результаты 30 из 201 проведенных исследований могли повлиять на рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ХОБЛ 2011 г, что и послужило основанием для их обновления [1].

В отличие от предыдущей версии, в новом документе изменен раздел, посвященный лечению, уделено особое внимание доставочным устройствам, а также контролю правильности техники ингаляции.

Определение

ХОБЛ — поддающееся профилактике и лечению заболевание, которое характеризуется персистирующим ограничением скорости воздушного потока (обычно прогрессирующим) и ассоциируется с по-

*Контакты. E-mail: a.smyrnova@mail.ru. Телефон: (8062) 385-05-17

вышненным хроническим воспалительным ответом в дыхательных путях и легких на воздействие вредных частиц или газов. При этом наличие частых обострений и сопутствующих заболеваний у ряда пациентов оказывает существенное влияние на тяжесть заболевания.

Эпидемиология

Сведения о распространенности ХОБЛ на сегодняшний день противоречивы. Это обусловлено различиями в методах исследования, а также низким уровнем диагностики заболевания. Данные метаанализа исследований показали, что распространенность ХОБЛ значительно больше у действующих и бывших курильщиков; у лиц старше 40 лет; у мужчин; а также среди городских жителей.

Заболеваемость и летальность

В большинстве стран в структуре легочной патологии доминирует ХОБЛ, намного превосходя распространенность бронхиальной астмы, пневмонии, рака легких и туберкулеза. Сопутствующая патология — сердечно-сосудистые заболевания, болезни опорно-двигательного аппарата, сахарный диабет — значительно уменьшает качество жизни больных ХОБЛ и затрудняет их лечение.

На протяжении последних лет также отмечается и неуклонный рост летальных исходов, обусловленных этим заболеванием. По прогнозам экспертов ВОЗ, к 2020 году ХОБЛ будет занимать 3-е место среди других причин летальности, что обусловлено распространяющейся эпидемией курения, снижением смертности от других причин [2].

Факторы, оказывающие влияние на развитие и прогрессирование заболевания

Курение. Курение представляет собой наиболее изученный фактор риска развития заболевания. Авторы рекомендаций отмечают, что у курильщиков сигарет, трубок, сигар и кальяна наблюдается повышенная распространенность респираторных симптомов, ускоренное снижение объема форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁) и повышенная смертность от ХОБЛ по сравнению с некурящими.

Профессиональные и бытовые поллютанты. Профессиональные вредности, такие как органические и неорганические пыли, химические веще-

ства и дым также являются факторами риска ХОБЛ. Так, результаты масштабного исследования в США показали, что доля больных ХОБЛ, обусловленной профессиональной деятельностью, составила 19,2% среди всех обследованных и 31,1% среди никогда не куривших лиц [3]. Эти данные согласуются с опубликованным отчетом Американского торакального общества, в котором сделан вывод, что профессиональные вредности являются причиной 10-20% всех случаев развития ХОБЛ. Сжигание на открытом огне или в плохо работающей печи дровесины, навоза, соломы и угля может приводить к загрязнению воздуха атмосферы и жилых помещений, что является важным фактором развития заболевания.

Генетический фактор. ХОБЛ развивается также и в результате взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды. Так, если два человека имеют одинаковый стаж курения, ХОБЛ может развиваться только у одного из них из-за различий в генетической предрасположенности. В настоящее время наиболее изученным генетическим фактором риска является наследственная недостаточность α_1 -антитрипсина. Продолжается изучение роли гена, кодирующего матриксную металлопротеиназу (ММП)-12, ген альфа никотин ацетилхолинового рецептора и других.

Возраст и пол также следует рассматривать как факторы риска развития ХОБЛ. Результаты ряда исследований продемонстрировали, что среди мужчин наблюдается более высокая распространенность ХОБЛ. Однако данные исследований, проведенных в развитых странах, говорят о другой картине, которая свидетельствует об одинаковой распространенности ХОБЛ среди мужчин и женщин.

Нарушение развития легких в детстве. Как известно, на рост и развитие легких влияет множество процессов, которые происходят в период беременности и родов. При этом сниженная функция легких, оцененная с помощью спирометрии, позволяет выявить лиц с увеличенным риском развития ХОБЛ.

Социально-экономический статус. Результаты ряда работ указывают на то, что бедность является фактором риска развития ХОБЛ, но причины этого феномена до сих пор не установлены.

Респираторные инфекции и сопутствующие заболевания. Доказано, что наличие сопутствующих респираторных инфекций ассоциируется с обострениями ХОБЛ. Следует обратить внимание, что такое заболевание как туберкулез может, с одной стороны, выступать фактором риска развития ХОБЛ, а с другой — входить в круг дифференциально-диагностического поиска.

Патоморфология

Как известно, при ХОБЛ патоморфологические проявления в виде признаков хронического воспаления и структурных изменений обнаруживают в проксимальных и периферических дыхательных путях, а также в паренхиме легких и легочных сосудах. При этом степень структурных изменений увеличивается прямо пропорционально степени тяжести заболевания.

Патогенез

Патоморфологические изменения в дыхательных путях у пациентов с ХОБЛ выглядят как патологически усиленный нормальный воспалительный ответ дыхательных путей на длительно воздействующие факторы. Механизмы такого усиления в настоящее время не ясны, однако имеются данные об их генетической обусловленности. Как известно, ХОБЛ может развиваться у некурящих лиц. При этом природа воспалительного ответа у таких пациентов остается загадкой.

В результате окислительного стресса происходит дальнейшее усиление воспалительного процесса в легких, что в итоге приводит к характерным для ХОБЛ патоморфологическим изменениям. Воспалительный процесс в легких продолжается и после прекращения курения, что, вероятно, обусловлено действием аутоиммунных процессов.

Окислительный стресс. Отмечено, что у пациентов с ХОБЛ в выдыхаемом воздухе, мокроте и кровотоке повышается концентрация биологических маркеров окислительного стресса, таких как перекись водорода и 8-изопростан. Кроме того, сигаретный дым потенцирует образование оксидантов, которые в дальнейшем высвобождаются из макрофагов и нейтрофилов. У пациентов с ХОБЛ также описывают снижение уровня антиоксидантов в результате уменьшения транскрипции фактора Nrf2, который является регулятором многих антиоксидантных генов.

Дисбаланс в системе протеиназы–антипротеиназы. Появляется все больше убедительных данных, свидетельствующих о нарушении баланса между протеиназами, расщепляющими компоненты соединительной ткани и антипротеиназами в легких больных ХОБЛ.

При ХОБЛ повышается уровень нескольких видов протеиназ, образующихся в воспалительных и эпителиальных клетках. Появились данные о возможном взаимодействии между ферментами рассматриваемой системы. Считается, что посредством протеиназ происходит разрушение эластина, который

представляет собой основной соединительнотканый компонент паренхимы легких.

Воспалительные клетки. У пациентов с ХОБЛ отмечается повышение числа CD8⁺ (цитотоксических) Тс1-лимфоцитов, что отражает воспалительную природу заболевания. Под воздействием этих и многих других клеток выделяются воспалительные медиаторы, которые в дальнейшем взаимодействуют со структурными клетками дыхательных путей, паренхимы и сосудов легких.

Воспалительные медиаторы. Как указывалось ранее, у пациентов с ХОБЛ наблюдается повышение уровня воспалительных медиаторов, которые привлекают воспалительные клетки из кровотока, усиливают воспалительный процесс и вызывают структурные изменения легких.

Патофизиология

На сегодняшний день хорошо изучены процессы, приводящие к формированию типичных физиологических нарушений и симптомов ХОБЛ. Так, например, снижение ОФВ₁ обусловлено сужением периферических дыхательных путей, а снижение диффузионной способности легких является результатом повреждения паренхимы при эмфиземе.

Ограничение скорости воздушного потока. Данные ряда исследований показали, что выраженность воспаления и фиброза коррелирует со степенью снижения ОФВ₁ и отношения ОФВ₁ к объему воздуха, выдыхаемого при форсированном выдохе от точки максимального вдоха (ФЖЕЛ). Обструкция периферических дыхательных путей затрудняет выход воздуха из легких в фазу выдоха, в результате чего развивается гиперинфляция. Вышеуказанные изменения приводят к снижению объема вдоха, в результате чего развиваются одышка и ограничение переносимости физической нагрузки, сопровождающиеся нарушением сократительной способности дыхательных мышц и повышением уровня провоспалительных цитокинов. Современные данные указывают на то, что гиперинфляция развивается уже на ранних стадиях заболевания и служит основным механизмом возникновения одышки при нагрузке.

Нарушения газообмена, приводящие к гипоксемии и гиперкапнии, могут быть обусловлены несколькими механизмами. По мере прогрессирования заболевания отмечается ухудшение транспорта кислорода и углекислого газа, что приводит к накоплению последнего, особенно при сочетании снижения вентиляции с повышением нагрузки на дыхательные мышцы и их дисфункцией, вызванной выраженной обструкцией и гиперинфляцией. Нарушение альвеолярной вентиляции и уменьшение

легочного кровотока обуславливают дальнейшее прогрессирование нарушения вентиляционно-перфузионного отношения.

Увеличение секреции слизи зачастую приводит к появлению хронического продуктивного кашля. Наличие у больного кашля с выделяемой мокротой является характерной особенностью хронического бронхита. Как известно, гиперсекреция слизи обусловлена метаплазией слизистой с увеличением количества бокаловидных клеток в ответ на хроническое раздражающее действие сигаретного дыма и других вредных веществ. Считается, что гиперсекрецию слизи стимулируют различные медиаторы и протеиназы, многие из которых действуют путем активации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR).

Легочная гипертензия, как правило, развивается на поздних стадиях заболевания вследствие спазма мелких артерий легких, который, в конечном счете, приводит к гиперплазии интимы и гладкомышечного слоя. Прогрессирующая легочная гипертензия может приводить к гипертрофии правого желудочка и правожелудочковой недостаточности.

Обострения ХОБЛ провоцируются бактериальной и/или вирусной инфекцией, что увеличивает выраженность респираторных симптомов заболевания. Вслед за обострением происходит усиление гиперинфляции и появление «воздушных ловушек» в сочетании со сниженным экспираторным потоком, что усиливает одышку. Кроме того, у больных развивается тяжелая гипоксемия, которая является следствием дисбаланса вентиляционно-перфузионного отношения. Следует помнить, что помимо бактериальных и вирусных инфекций отягощать картину ХОБЛ и маскироваться под его клинику могут и другие заболевания, такие как пневмония, тромбоэмболия и т.д.

Системные проявления. Установлено, что наличие сопутствующих заболеваний оказывает выраженное влияние на качество жизни и выживаемость пациентов с ХОБЛ. Системные проявления заболевания, связанные, в первую очередь, с циркулирующими воспалительными медиаторами, включают кахексию, сердечную недостаточность, остеопороз, метаболический синдром и т.д.

Клиническая характеристика

Одышка, хронический кашель или выделение мокроты, а также воздействие факторов риска в анамнезе являются основными клиническими проявлениями ХОБЛ. Авторы рекомендаций подчеркивают важную роль факторов риска в анамнезе таких пациентов. Диагноз должен подтверждаться

спирометрией. При этом постбронходилатационный показатель $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$ свидетельствует о наличии ХОБЛ. На сегодняшний день постбронходилатационное отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$ остается единственным спирометрическим критерием ограничения скорости воздушного потока. Степень обратимости ограничения воздушного потока (измерение $ОФВ_1$ до и после введения бронхолитика или глюкокортикостероида) больше не рекомендуется использовать для определения степени тяжести ХОБЛ.

Одышка довольно часто сопровождает больных ХОБЛ, при этом она является основной причиной госпитализации и жалоб, связанных с болезнью. Больные описывают одышку как чувство нехватки воздуха и удушья.

Кашель. Хронический кашель является первым проявлением ХОБЛ. Вначале он может носить прерывающийся характер, но позже становится постоянным. Следует отметить, что при ХОБЛ хронический кашель может быть непродуктивным. Также необходимо помнить, что причинами хронического кашля могут быть и другие заболевания (рак легкого, туберкулез, бронхоэктазия и т.д.), с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику.

Продукция мокроты. Зачастую у больных ХОБЛ кашель носит продуктивный характер, что подразумевает выделение небольшого количества вязкой мокроты после серии кашлевых толчков. Следует помнить, что отделение большого количества мокроты может указывать на наличие бронхоэктазов, а гнойный характер мокроты является признаком обострения заболевания.

Свистящее дыхание и стеснение в груди редко встречаются при ХОБЛ. Дистанционные хрипы могут возникать в ларингеальной области и обычно не выслушиваются аускультативно. С другой стороны, в ряде случаев могут выслушиваться распространенные сухие инспираторные или экспираторные хрипы. Стеснение в грудной клетке, в свою очередь, часто возникает при физической нагрузке, что, вероятно, связано с изометрическим сокращением межреберных мышц.

Дополнительные симптомы, характеризующие тяжелое течение заболевания:

1. Усталость, потеря массы тела и анорексия часто сопровождают пациентов с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ. Эти симптомы могут быть и признаком другого заболевания (например, туберкулеза, рака легкого), поэтому всегда требуют дополнительного обследования.
2. Синкопе возникают, как правило, в результате быстрого нарастания внутригрудного давления

во время приступов кашля, что также может приводить к переломам ребер.

3. Отек голеностопных суставов может развиваться у больных на фоне легочного сердца.
4. Симптомы депрессии или тревожности также могут возникать вследствие ХОБЛ.

История болезни

Во время сбора жалоб и изучения анамнеза заболевания больного ХОБЛ необходимо оценить следующее: воздействие факторов риска, наличие в анамнезе бронхиальной астмы или других аллергических заболеваний, семейный анамнез ХОБЛ, характер развития симптомов, частоту обострения или госпитализации по поводу заболеваний органов дыхания, наличие сопутствующей патологии.

Физикальное обследование является важной частью наблюдения за больным, но его результаты редко служат диагностическим критерием заболевания.

Спирометрия представляет собой наиболее доступный метод исследования ограничения скорости воздушного потока. С целью диагностики ХОБЛ необходимо измерить ФЖЕЛ и ОФВ₁, а также посчитать отношение этих двух показателей (ОФВ₁/ФЖЕЛ). Иногда вместо отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ определяют отношение между ОФВ₁ и жизненной емкостью легких (ЖЕЛ) — ОФВ₁/ЖЕЛ, что часто приводит к заниженным показателям отношения. Результаты спирометрии оценивают путем сравнения с должными величинами для данного возраста, роста, пола и расы.

Оценка болезни подразумевает определение степени ее тяжести, влияния на состояние здоровья пациента и риска неблагоприятных событий (обострения, госпитализации, смерть).

Оценка симптомов

Для оценки выраженности симптомов у пациентов с ХОБЛ существует несколько опросников [4]. Авторы рекомендуют использовать модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета (mMRC) или тест оценки ХОБЛ (CAT). Опросник mMRC позволяет оценить нарушение физической активности, связанное с одышкой, в то время как с помощью опросника CAT можно произвести оценку влияния заболевания на повседневную жизнь и здоровье пациента. Последний представляет собой опросник из 8 пунктов, позволяющий сформировать числовой показатель. Следует отметить, что авторы новых рекомендаций расширили спектр опросников, которые могут быть использованы для оценки выраженности симптомов больных ХОБЛ. Так, в перечень был включен опросник CCQ (Clinical COPD Questionnaire).

Оценка спирометрических данных

В табл. 1 представлена классификация степени тяжести ограничения скорости воздушного потока при ХОБЛ. При проведении спирометрии должна быть использована адекватная доза ингаляционного бронхолитика.

Таблица 1. Классификация степени тяжести ограничения скорости воздушного потока при ХОБЛ (основанная на постбронходилатационном ОФВ₁)

GOLD 1	Легкая	ОФВ ₁ ≥80% от должного
GOLD 2	Средней тяжести	50% ≤ ОФВ ₁ < 80% от должного
GOLD 3	Тяжелая	30% ≤ ОФВ ₁ < 50% от должного
GOLD 4	Крайне тяжелая	ОФВ ₁ < 30% от должного

Оценка риска обострений

Под обострением ХОБЛ понимают острое событие, характеризующееся ухудшением симптомов и требующее изменения терапии. Следует отметить, что с увеличением степени тяжести ХОБЛ возрастает и риск обострений, свидетельствующий о неблагоприятном клиническом исходе.

Оценка сопутствующих заболеваний

Как правило, ХОБЛ развивается у длительно курящих людей среднего возраста, которые имеют ряд сопутствующих заболеваний. Локальный воспалительный ответ при ХОБЛ может вызывать системную воспалительную реакцию, что в результате приводит не только к снижению функции легких, но и развитию внелегочных заболеваний.

Интегральная оценка ХОБЛ

Интегральная оценка силы воздействия ХОБЛ на конкретного пациента объединяет оценку симптомов со спирометрической классификацией и/или оценкой риска обострений. Как было сказано ранее, для оценки симптомов рекомендуется использование шкалы MRC или CAT, причем степень ≥2 по шкале mMRC и количество баллов ≥10 по шкале CAT свидетельствуют о высоком уровне выраженности симптомов.

Существует два метода оценки риска обострений. Один из них основан на спирометрической классификации GOLD, при этом GOLD 3 и GOLD 4 указывают на высокий риск обострений. Другой метод основан на данных анамнеза больного, при этом ≥2 обострений в год свидетельствует о высоком риске (в том случае, когда оценки по двум методикам не совпадают, следует использовать ту оценку, которая указывает на наивысший риск).

Таким образом, выделяют следующие группы пациентов:

- пациенты группы А («низкий риск», «меньше симптомов») — спирометрический класс GOLD 1 или

GOLD 2 (ограничение скорости воздушного потока легкой или средней степени тяжести) и/или 0–1 обострение в год и степень 0–1 по mMRC или <10 баллов по CAT;

- пациенты группы В («низкий риск», «больше симптомов») — спирометрический класс GOLD 1 или GOLD 2 (ограничение скорости воздушного потока легкой или средней степени тяжести) и/или 0–1 обострение в год и степень ≥ 2 по mMRC или ≥ 10 баллов по CAT;
- пациенты группы С («высокий риск», «меньше симптомов») — спирометрический класс GOLD 3 или GOLD 4 (ограничение скорости воздушного потока тяжелой или крайне тяжелой степени) и/или ≥ 2 обострений в год и степень 0–1 по mMRC или <10 баллов по CAT;
- пациенты группы D («высокий риск», «больше симптомов») — спирометрический класс GOLD 3 или GOLD 4 (ограничение скорости воздушного потока тяжелой или крайне тяжелой степени) и/или ≥ 2 обострений в год и степень ≥ 2 по mMRC или ≥ 10 баллов по CAT.

Дополнительные исследования

Лучевая диагностика. Рентгенография органов грудной клетки используется с целью исключения альтернативного диагноза и выявления сопутствующих заболеваний. Рентгенологические признаки, обусловленные ХОБЛ, несут неспецифический характер и включают явления гиперинфляции, повышенную прозрачность легких, быстрое исчезновение сосудистого рисунка.

Применение компьютерной томографии (КТ) грудной клетки не рекомендовано для использования в рутинной практике. К КТ прибегают при необходимости проведения дифференциальной диагностики и оценки распределения эмфиземы при рассмотрении вопроса о хирургическом вмешательстве.

Легочные объемы и диффузионная способность.

Для пациентов с ХОБЛ еще на ранних стадиях заболевания характерно повышение остаточного объема и увеличение общей емкости легких. Вышеуказанные изменения можно обнаружить с помощью плевтизмографии, что в дальнейшем позволит оценить степень тяжести ХОБЛ. Показатель диффузионной способности легких (DLCO) позволяет выявить наличие эмфиземы у больного ХОБЛ, что часто бывает полезным при обследовании пациентов с одышкой, несоответствующей с выраженностью ограничения скорости воздушного потока.

Оксиметрия и исследование газов артериальной крови. Пульсоксиметрия используется с

целью оценки степени насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом и потребности в дополнительной кислородотерапии. Это исследование необходимо проводить всем стабильным пациентам с $\text{ОФВ}_1 < 35\%$ от должного или с клиническими признаками развития дыхательной или правожелудочковой сердечной недостаточности. В случае, когда периферическая сатурация по данным пульсоксиметрии составляет $< 92\%$, необходимо провести исследование газов артериальной крови.

Скрининг дефицита $\alpha 1$ -антитрипсина. Пациентам с ХОБЛ, проживающим на территориях с высокой распространенностью дефицита $\alpha 1$ -антитрипсина, рекомендовано проводить скрининг на наличие этого генетического нарушения. Зачастую к данной категории относятся молодые лица (< 45 лет), страдающие ХОБЛ на фоне эмфиземы нижних долей легких. Наличие гомозиготного типа дефицита $\alpha 1$ -антитрипсина следует считать достоверным, когда сывороточная концентрация белка составляет менее 15–20% от нормального уровня.

Общие принципы лечения ХОБЛ

Лекарственная терапия ХОБЛ направлена на уменьшение тяжести симптомов и частоты обострений, улучшение качества жизни пациентов. Классы препаратов, которые применяются в лечении ХОБЛ, представлены в табл. 2. Режим лечения необходимо подбирать индивидуально, поскольку у каждого пациента имеется разная выраженность симптомов и степень тяжести обострений. При назначении ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС) необходимо уделять особое внимание эффективной доставке лекарства и обучению пациента технике ингаляции.

Бронхолитики

Данная группа препаратов улучшает выведение воздуха из легких, способствует уменьшению динамической гиперинфляции в покое и во время физической нагрузки, а также улучшает ее переносимость. Бронхолитики применяются по потребности или регулярно для предотвращения появления или уменьшения выраженности симптомов.

$\beta 2$ -агонисты. $\beta 2$ -агонисты способствуют расслаблению гладкой мускулатуры бронхов за счет стимуляции $\beta 2$ -адренергических рецепторов, которые в свою очередь вызывают функциональный антагонизм к бронхоконстрикции. При этом бронхолитический эффект $\beta 2$ -агонистов короткого действия

Таблица 2. Лекарственные формы и дозы препаратов, применяемые при ХОБЛ

Препарат	Ингалятор, мкг	Р-р для небулайзера (мг/мл)	Для приема внутрь	Ампулы для инъекций (мл)	Длительность действия, ч
β2-агонисты					
<i>Короткодействующие</i>					
Фенотерол	100-200 (ДАИ)	1	0,05% (сироп)		4-6
Левалбутерол	45-90 (ДАИ)	0,21; 0,42			6-8
Сальбутамол	100,200 (ДАИ и ПИ)	5	5 мг (табл) 0,024% (сироп)	0,4; 0,5	4-6
Тербуталин	400,500 (ПИ)		2,5; 5 мг (табл)		4-6
<i>Длительнодействующие</i>					
Формотерол	4,5-12 (ДАИ и ПИ)	0,01**			12
Арформотерол		0,0075			12
Индакатерол	75-300 (ПИ)				24
Салметерол	25-50 (ДАИ и ПИ)				12
Тулобутерол			2 мг (транс-дерм)		24
Антихолинергические препараты					
<i>Короткодействующие</i>					
Ипратропия бромид	20, 40 (ДАИ)	0,25-0,5			6-8
Окситропия бромид	100 (ДАИ)	1,5			7-9
<i>Длительнодействующие</i>					
Аclidиния бромид	322 (ПИ)				12
Гликопиррония бромид	44 (ПИ)				24
Тиотропий	18 (ПИ), 5 (SMI)				24
Комбинация короткодействующих β2-агонистов и антихолинергических препаратов					
Фенотерол/ипратропий	200/80 (ДАИ)	1,25/0,5			6-8
Сальбутамол/ипратроп	75/15 (ДАИ)	0,75/0,5			6-8
Метилксантины					
Аминофиллин			200-600 мг (табл)	240	До 24
Теофиллин (медленного высвоб-я)			100-600 мг (табл)		До 24
Ингаляционные ГКС					
Беклометазон	50-400 (ДАИ и ПИ)	0,2-0,4			
Будесонид	100, 200, 400 (ПИ)	0,20;0,25; 0,5			
Флутиказон	50-500 (ДАИ и ПИ)				
Комбинация длительнодействующих β2-агонистов и ГКС					
Формотерол/будесонид	4,5/160 (ДАИ) 9/320 (ПИ)				
Формотерол/мометазон	10/200, 10/400 (ДАИ)				
Салметерол/флутиказон	50/100, 250, 500 (ПИ) 25/50, 125, 250 (ДАИ)				
Системные ГКС					
Преднизолон			5-60 мг (табл)		
Метилпреднизолон			4,8,16 мг (табл)		
Ингибиторы фосфодиэстеразы-4					
Рофлумиласт			500 мкг (табл)		

Примечания: ДАИ — дозированный аэрозольный ингалятор; ПИ — порошковый ингалятор; ГКС — глюкокортикостероиды; SMI — smart mist inhaler (ингалятор, в котором с помощью новой технологии создается облако ультрамелкодисперсного аэрозоля частиц препарата, без пропеллента, перемещающегося вглубь дыхательных путей).

** Формотерол — раствор для небулайзера, выпускается во флаконах, содержащих 20 мкг в 2 мл раствора.

длится около 4–6 ч. Результаты ряда исследований показали, что регулярное применение β_2 -агонистов короткого действия ассоциируется с увеличением ОФВ₁ и уменьшением выраженности симптомов. Авторы рекомендаций отмечают, что прием высоких доз β_2 -агонистов короткого действия по потребности у пациентов, использующих длительнодействующие бронхолитики, не желателен, так как их эффективность по данным клинических исследований сомнительна и может сопровождаться развитием побочных эффектов.

Представители длительнодействующих ингаляционных β_2 -агонистов формотерол и салметерол, активных в течение 12 ч и более, значительно улучшают показатели ОФВ₁ и качества жизни, уменьшают выраженность одышки и риск обострений, но не оказывают влияния на смертность и динамику снижения функции легких. Появились результаты новых исследований, подтверждающих более выраженный бронходилатирующий эффект индакатерола (β_2 -агониста суточного действия) по сравнению с формотеролом и салметеролом. Авторы новых рекомендаций особенно подчеркивают, что профиль безопасности данного препарата сравним с плацебо.

Побочные эффекты. Использование этой группы препаратов может привести к развитию тахикардии и различных видов аритмий. У пожилых лиц высокие дозы β_2 -агонистов иногда вызывают тремор. Гипокалиемия (особенно если лечение сочетается с приемом тиазидных диуретиков) и повышение потребления кислорода в покое при постоянном применении препаратов обычно уменьшаются. Не подтвердилась связь между применением β_2 -агонистов и ускоренной потерей легочной функции или увеличением смертности при ХОБЛ.

Антихолинергические препараты (ипратропия, окситропия и тиотропия бромиды) блокируют действия ацетилхолина на уровне мускариновых рецепторов. Короткодействующие препараты (ипратропий, окситропий) блокируют М2- и М3-рецепторы и модифицируют передачу импульса на уровне преганглионарного соединения, длительнодействующий антихолинергический препарат тиотропий блокирует М3- и М1-рецепторы. Авторами рекомендаций отмечено, что бронхолитический эффект короткодействующих антихолинергических препаратов длится дольше, чем у короткодействующих β_2 -агонистов, и составляет 8 ч, а действие тиотропия сохраняется более 24 ч. Его применение позволяет уменьшить частоту обострений и госпитализаций больных, улучшить их общее состояние.

Побочные эффекты. Активное применение антихолинергических препаратов является весьма без-

опасным. Основным побочным эффектом этой группы препаратов является сухость во рту, а сообщения о незначительном увеличении сердечно-сосудистых событий у больных, получающих ипратропия бромид, требуют дальнейших подтверждений.

Метилксантины. Механизмы действия метилксантинов разнообразны и до конца не ясны. Теофиллин является наиболее часто используемым представителем этой группы препаратов. Как известно, теофиллин уступает по эффективности и переносимости длительнодействующим бронхолитикам, поэтому его использование ограничено.

Побочные эффекты. Препараты обладают дозозависимой токсичностью, которая включает в себя различные виды аритмий, большие эпилептические припадки, головные боли, бессонницу, тошноту.

Комбинированная бронхолитическая терапия увеличивает степень бронходилатации. Так, часто используемая комбинация короткодействующих β_2 -агонистов и антихолинергического препарата вызывает большее увеличение ОФВ₁, чем каждое из лекарств в отдельности, и не сопровождается тахифилаксией.

Глюкокортикостероиды

Ингаляционные ГКС. Авторы рекомендаций отмечают, что влияние ГКС на воспалительный ответ при ХОБЛ неоднозначно. Вместе с тем, плановое лечение ингаляционными ГКС оказывает положительное влияние на функцию легких и качество жизни пациентов, а их отмена у некоторых больных может приводить к обострениям заболевания.

Побочные эффекты. Использование ингаляционных ГКС ассоциируется с более частым развитием оральных кандидозов и осиплости голоса. Отмечено, что ГКС повышают также риск развития пневмонии и снижения плотности костной ткани.

Комбинированная терапия ингаляционными ГКС и бронхолитиками эффективна в снижении частоты обострений, улучшении легочной функции и качества жизни пациентов с ХОБЛ. Показано, что добавление такой комбинации к терапии тиотропием также способствует улучшению функции легких, хотя для подтверждения такого эффекта необходимо проведение дальнейших клинических исследований.

Ингибиторы фосфодиэстеразы-4 блокируют распад внутриклеточной цАМФ. Представитель этой группы препаратов рофлумиласт был одобрен для применения лишь в нескольких

странах. Интересно, что рофлумиласт не обладает непосредственной бронхолитической активностью, несмотря на то, что вызывает увеличение ОФВ₁ у пациентов, принимающих салметерол или тиотропий.

Побочные эффекты. Препараты этой группы обладают множеством побочных эффектов, среди которых можно выделить тошноту, снижение аппетита, боли в животе, диарею, нарушение сна, потерю массы тела. Авторами рекомендаций сделан вывод, что рофлумиласт и теофиллин не следует назначать в комбинации.

Другие препараты

Вакцины. Имеются данные, что противогриппозная вакцинация ассоциируется со снижением смертности у больных ХОБЛ. В настоящее время используют вакцины, содержащие убитые или живые инактивированные вирусы.

α 1-антитрипсинзамещающая терапия может быть рекомендована молодым лицам, страдающим ХОБЛ на фоне тяжелого наследственного дефицита α 1-антитрипсина.

Антибиотики следует назначать с целью лечения инфекционных обострений ХОБЛ. В других ситуациях применение антибиотиков не приводит к снижению частоты обострений ХОБЛ.

Муколитические и антиоксидантные средства в лечении ХОБЛ показали противоречивые результаты. Однако следует отметить, что их назначение способствует улучшению симптоматики у больных с вязкой мокротой.

Иммунорегуляторы (иммуностимуляторы, иммуномодуляторы). Хотя на фоне применения иммунорегуляторов снижается тяжесть и частота обострений ХОБЛ, для включения этих препаратов в список рекомендуемых необходимы дополнительные исследования для изучения их долгосрочных эффектов.

Противокашлевые препараты при стабильном течении заболевания применять на постоянной основе не рекомендуется.

Вазодилататоры, а именно, оксид азота противопоказан больным ХОБЛ в стабильной фазе.

Опиоиды (морфин) могут быть использованы у больных с тяжелыми формами ХОБЛ с целью снижения выраженности одышки. Однако следует помнить, что морфин может вызывать ряд серьезных побочных эффектов.

Нефармакологические методы лечения

Реабилитация применяется с целью уменьшения симптомов, улучшения качества жизни и повышения физической активности пациента. Минимальная продолжительность эффективной реабилитации согласно данным рекомендаций составляет 6 недель. К сожалению, на сегодняшний день не существует обучающих программ, направленных на поддержание терапевтического эффекта в течение длительного времени.

Темы, которые должны быть освещены в процессе обучения, включают отказ от курения, базовую информацию о ХОБЛ, общие подходы к терапии заболевания и специальные аспекты медицинской помощи, приемы самостоятельной коррекции, стратегии минимизации одышки, рекомендации по обращению к специалистам, принятие решений при развитии обострения и отдаленные перспективы. В ходе исследований выявлено, что один лишь процесс обучения не оказывает влияния на переносимость физической нагрузки и функцию легких, но позволяет закрепить навыки, повысить сопротивляемость к болезни и улучшить общее состояние здоровья. Эти эффекты обычно не оцениваются в клинических исследованиях, но могут играть важную роль в терапии ХОБЛ.

Исходная и последующая оценка состояния каждого участника программы легочной реабилитации должна включать изучение анамнеза и физикальное обследование, спирометрическое исследование до и после применения бронхолитика, оценку физического состояния больного и влияние по результатам mMRC или CAT.

Оценка нутритивного статуса также является важным аспектом программы реабилитации, поскольку как избыточная, так и недостаточная масса тела ухудшают течение ХОБЛ.

Другие методы лечения

Кислородотерапия. Показано, что назначение кислорода >15 ч/сут способствует увеличению выживаемости больных с хронической дыхательной недостаточностью и выраженной гипоксемией в покое. Она показана следующим группам пациентов:

- имеющим $PaO_2 \leq 7,3$ кПа (55 мм рт. ст.) или $SaO_2 \leq 88\%$ в сочетании с гиперкапнией или без нее

или

- $7,3$ кПа (55 мм рт. ст.) $\leq PaO_2 \leq 8,0$ кПа (60 мм рт. ст.) или $SaO_2 \sim 88\%$ при наличии признаков легочной гипертензии, периферических отеков, свиде-

тельствующих о застойной сердечной недостаточности, или полицитемии (гематокрит >55%).

Решение о применении длительной кислородотерапии у стабильных пациентов должно базироваться на измерении PaO_2 или сатурации в покое дважды в течение 3 недель. Особое внимание следует уделять сопутствующим заболеваниям, которые могут нарушать доставку кислорода в ткани (например, сердечная патология, анемия).

Вентиляционная поддержка. Неинвазивная вентиляция (НИВ) в настоящее время используется у стабильных пациентов с крайне тяжелой ХОБЛ. Комбинация НИВ с кислородотерапией позволяет увеличить выживаемость больных, имеющих выраженную гиперкапнию. Следует отметить, что у пациентов с ХОБЛ и обструктивным ночным апноэ использование вентиляции с постоянным положительным давлением также увеличивает показатели выживаемости и снижает риск госпитализации.

Хирургическое лечение

Операция уменьшения объема легкого (ОУОЛ) характеризуется удалением части легкого, что способствует увеличению эластической тяги легких, повышению скорости выдыхаемого воздуха и уменьшению частоты осложнений. Указанный метод эффективен у пациентов с верхнедолевой эмфиземой и низкой переносимостью физической нагрузки.

Бронхоскопическое уменьшение объема легких (БУОЛ) приводит к умеренному улучшению функции легких и повышению переносимости физической нагрузки у пациентов с выраженным ограничением воздушного потока, гетерогенной эмфиземой на компьютерной томограмме и гиперинфляцией.

Трансплантация легких улучшает качество жизни и функциональные возможности пациента при крайне тяжелом течении ХОБЛ. В настоящее время применение трансплантации легких ограничено дефицитом донорских органов и стоимостью.

Буллэктомия представляет собой удаление буллы, которая не принимает участия в газообмене.

Значительное внимание в обновленном руководстве уделено больным с терминальной стадией ХОБЛ. Его авторы подчеркивают необходимость обсуждения с пациентами таких сложных вопросов, как прогноз продолжительности их жизни, планирование ухода за ними в последние дни и недели жизни. Рассмотрены также основные принципы паллиативной помощи таким больным и роль хосписов.

Лечение ХОБЛ стабильного течения

Выявление и устранение факторов риска является важным шагом в лечении ХОБЛ. Так как курение является наиболее распространенным и легко выявляемым, отказ от него рекомендуется всем курящим пациентам. Должны быть предприняты меры по снижению и устранению профессиональных факторов риска, таких как пыль и газы.

Рекомендации относительно выбора медикаментозной терапии стабильной ХОБЛ несколько изменились: «терапию первого выбора» заменили на «рекомендованный первый выбор», «терапию второго выбора» — на «альтернативный выбор», «альтернативный выбор» — на «другие возможные методы лечения». Такое нововведение авторы объясняют тем, что речь идет о приоритетности при выборе стартовой фармакотерапии, а не временной последовательности применения препаратов. Были внесены изменения и непосредственно в варианты выбора.

Поскольку пациенты группы А характеризуются низкой симптоматикой заболевания и риском обострений, тактика лечения данной группы не изменилась: рекомендованный первый выбор представлен короткодействующими бронхолитиками, альтернативный выбор — комбинацией короткодействующих или введением длительнодействующих бронхолитиков.

У пациентов группы В тактика лечения также осталась прежней: рекомендуется применение длительнодействующих бронхолитиков в качестве рекомендованного первого выбора, комбинации длительнодействующих бронхолитиков как альтернативного выбора. Другие возможные методы лечения включают применение комбинации короткодействующего бронхолитика и теофиллина (следует использовать в ситуациях, когда ингаляционные бронхолитики недоступны или их стоимость превышает возможности пациента).

Изменения претерпела группа С, в которой ингибитор фосфодиэстеразы-4 рофлумиласт был перенесен из других возможных методов лечения в альтернативный выбор (в комбинации с холинолитиком или с β_2 -агонистом длительного действия).

В группе D в качестве рекомендованного первого выбора использовали комбинацию β_2 -агониста длительного действия с ИКС, или холинолитик длительного действия. Сейчас возможен также вариант стартовой тройной терапии — β_2 -агонист длительного действия + ИКС + холинолитик длительного действия. Авторы рекомендаций отмечают, что у пациентов с очень тяжелой ХОБЛ целесообразно начать лечение с тройной терапии. Также у группы D

из альтернативного выбора была исключена комбинация ИКС и холинолитика длительного действия, поскольку данная комбинация не имеет достаточной доказательной базы.

В руководстве подчеркивается необходимость при выборе терапии уделять особое внимание сравнению не только действующих веществ, но и различных доставочных устройств, поскольку они могут отличаться по эффективности и безопасности, а при ведении пациентов — обязательно контролировать правильность техники ингаляции.

Лечение обострений ХОБЛ

Обострение ХОБЛ — это острое состояние, которое характеризуется ухудшением респираторных симптомов пациента. Авторы рекомендаций подчеркивают, что обострения ХОБЛ негативно влияют на качество жизни пациентов, ускоряют темп снижения функции легких и ассоциируются со значительной летальностью. Поэтому особую важность имеют профилактика, раннее выявление и немедленное начало лечения обострений.

К частым причинам обострения ХОБЛ относят респираторные инфекции и загрязнение воздуха. Диагноз обострения устанавливается на основании клинических проявлений и данных некоторых исследований.

Для лечения обострений ХОБЛ используют бронхолитики, ГКС и антибиотики. При этом наибольшую эффективность продемонстрировали ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия, особенно в комбинации с короткодействующими антихолинэргическими препаратами. Внутривенное введение метилксантинов может быть рассмотрено в качестве альтернативного выбора.

Показано, что системные ГКС сокращают время наступления ремиссии, улучшают функцию легких и уменьшают длительность пребывания в стационаре. С этой целью рекомендовано назначать таблетированную форму преднизолона в дозе 30–40 мг/сут в течение 10–14 дней.

Антибактериальная терапия используется в случае нарастания одышки, увеличения объема и усиления гнойного характера мокроты. Длительность антибактериальной терапии обычно составляет 5–10 дней. Вначале антибиотик выбирают эмпирически, чаще это — пероральные аминопенициллины, макролиды или тетрациклины. У пациентов с частыми обострениями, значительным ограничением скорости воздушного потока и/или обострениями, требующими вспомогательной вентиляции, следует проводить бактериологическое исследова-

ние мокроты или других материалов, полученных из легких.

Другие лечебные мероприятия. Необходимо поддерживать водный баланс пациента; применять (при необходимости) антикоагулянты; лечить сопутствующие заболевания, корректировать питание, вести борьбу против курения табака.

Кислородотерапия показана при наличии гипоксемии с целевым уровнем сатурации 88–92%. Через 30–60 мин после начала кислородотерапии необходимо измерить газы крови. Маски Вентури являются более приемлемыми для контролируемой подачи кислорода по сравнению с назальными канюлями, однако они чаще плохо переносятся больными.

Вентиляционное пособие при обострении может осуществляться методом НИВ (с помощью носовой или лицевой маски) либо методом искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (с помощью оротрахеальной трубки или через трахеостому). Применение дыхательных стимуляторов при острой дыхательной недостаточности не рекомендуется.

Одним из показаний начала ИВЛ является неудача попытки вначале провести НИВ. Следует помнить, что проведение ИВЛ зачастую осложняется присоединением пневмонии, баротравмой и трудностями с переводом на спонтанное дыхание.

Подводя итог, хочется отметить, что такие принципиальные нововведения как отказ от концепции стадийности заболевания и подход к комбинированной оценке ХОБЛ позволят повысить точность диагностики и эффективность лечения ХОБЛ, улучшить качество и продолжительность жизни таких больных.

Ⓐ

Список литературы:

1. Global Initiative for Chronic Obstructive lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. The updated 2013 report is available on www.goldcopd.com.
2. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006; 3:442.
3. Hnizdo E., Sullivan P.A., Bang K.M., Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Epidemiol.* 2002; 156: 738-746.
4. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.). Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество. 2012: 80 с.

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

И.В. Семенова, Ж.Б. Понежева*

ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва, Россия

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

I.V. Semenova, Zh.B. Ponezheva*

Central Research Institute of Epidemiology, Federal Supervision Service for Consumer Rights Protection and People's Welfare, Moscow, Russia

ACTUAL PRINCIPLES OF THERAPY CHRONIC HEPATITIS OF VARIOUS ETIOLOGIES

Резюме

В обзоре анализируются современные представления о механизмах формирования фиброза печени при хронических диффузных заболеваниях печени. Показана актуальность и клиническая значимость оценки степени фиброза, указаны методы ранней диагностики фиброза печени и его прогрессирования. Представлены современные принципы терапии хронических гепатитов различной этиологии на основании многочисленных клинических и экспериментальных исследований, описанных в отечественной и зарубежной литературе. Подробно описаны основные направления комплексной программы лечения с характеристикой основных препаратов этиотропной и патогенетической терапии, целью которой является коррекция универсальных звеньев фиброгенеза печени. Убедительно представлена обратимость фиброза печени при эффективной противовирусной терапии у больных хроническим вирусным гепатитом. В настоящее время остается актуальным дальнейшее изучение клинико-иммунологических аспектов фиброгенеза при хронических диффузных заболеваниях печени для усовершенствования антифибротической терапии.

Ключевые слова: хронический гепатит, фиброз печени, этиотропная и патогенетическая терапия.

Abstract

The review analyzes the current understanding of the mechanisms of formation of liver fibrosis in chronic diffuse liver diseases. The urgency and importance of the clinical evaluation of the degree of fibrosis, are shown methods of early diagnosis of liver fibrosis and its progression are offered. The modern principles of treatment of chronic hepatitis of various etiologies based on numerous clinical and experimental studies described in domestic and foreign literature are presented. Detailed description of the main directions of comprehensive treatment program with the main characteristic of causal agents and pathogenetic therapy, the aim of which is to correct the universal units of liver fibrogenesis is shown. Reversibility of liver fibrosis at an effective antiviral therapy for patients with chronic viral hepatitis is convincingly presented. At present time Further study of clinical and immunological aspects of fibrogenesis in chronic diffuse liver diseases for the improvement of anti-fibrotic therapy remains relevant.

Key words: chronic hepatitis, fibrosis of liver, causal and pathogenetic therapy.

АГ — аутоиммунный гепатит, ВГВ — вирусный гепатит В, ВГД — вирусный гепатит D, ВГС — вирусный гепатит С, ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома, ЗКП — звездчатые клетки печени, ЛПС — липосахарид, ПБЦ — первичный билиарный цирроз печени, ПВТ — противовирусная терапия, ПОЛ — перекисное окисление липидов, ПППД — препараты прямого противовирусного действия, СФМ — система фагоцитирующих мононуклеаров, УДХК — урсодезоксихолиевая кислота, ФНО- α — фактор некроза опухоли α , ФП — фиброз печени, ХГВ — хронический гепатит В, ХГ — хронический гепатит, ЦП — цирроз печени, ЭФЛ — эссенциальные фосфолипиды

Актуальность изучения проблемы хронических гепатитов различной этиологии связана с их высокой социально-экономической и медицинской значимостью в связи с неуклонным прогрессирующим течением с развитием фиброза, а затем и цирроза печени. Заболеваемость и смертность от хронических диффузных заболеваний печени, несмотря на успехи, достигнутые в профилактике и терапии

многих заболеваний, проявляет стойкую тенденцию к увеличению. Смертность от цирроза печени (ЦП) занимает 9-е место в мире среди всех причин смерти и 6-е среди лиц трудоспособного возраста (от 14 до 30 случаев на 100 тыс. населения). В России эти показатели значительно выше и, по разным источникам, достигают 60,5 случая на 100 тыс. населения [1, 2]. Крайне неблагоприятным остается наличие

*Контакты. E-mail: doktorim@mail.ru. Телефон: (903) 145-50-07

высокого риска развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) (в 30 раз чаще) у пациентов с фиброзом печени (ФП) [3]. Оценка степени фиброзных изменений в печени при ее поражении является очень важным диагностическим этапом, поскольку она определяет прогноз хронического заболевания печени, помогает произвести отбор пациентов для специфической (противофиброзной) терапии, позволяет контролировать эффективность лечения [4]. На протяжении многих лет стандартом диагностики фиброза и цирроза печени у больных хроническими гепатитами различной этиологии остается гистологическое исследование биоптатов печени [5].

На современном этапе важны неинвазивные методы диагностики ФП, которые можно разделить на 3 группы. «Прямые» методы, предусматривают определение биомаркеров фиброза в сыворотке крови больных, туда же входят и визуальные методы диагностики (эластография печени). Вторая группа — «непрямые» способы, в основе которых лежат расчетные индексы определения стадий ФП на основе стандартных гематологических и биохимических параметров крови пациентов. Сочетанное определение различных прямых и непрямых биомаркеров фиброза в крови описывают как «комбинированные» методы. Наиболее высокой информативностью по результатам обзора литературы обладают индексы FIB-4, Fibroindex, Fibrotest, Hepascore, Zeng [6, 7].

В настоящее время накопилось значительное количество данных об участии системы фагоцитирующих мононуклеаров (СФМ) в регенерации различных тканей. Показано, что макрофаги играют важную роль в процессе восстановительного роста печени после частичной гепатэктомии, где купферовские клетки начинают выделять факторы, стимулирующие пролиферацию гепатоцитов [8]. Повреждение гепатоцитов и развитие воспалительной реакции способствует на первом этапе миграции активированных макрофагов в печень. Именно эти клетки вырабатывают провоспалительные цитокины, которые активируют внутриклеточные сигнальные системы. Ведущую роль в

регуляции регенерации печени играет фактор роста гепатоцитов. Активированные липосахаридом (ЛПС) макрофаги вырабатывают фактор некроза опухоли α (ФНО- α), усиливающий регенерацию гепатоцитов. Клетки Купфера вырабатывают ряд цитокинов (интерлейкин-1, -10, -6, -18), которые наряду с провоспалительными свойствами регулируют регенераторные процессы в печени. Контроль роста гепатоцитов осуществляют также секретлируемые макрофагами эпидермальный фактор роста, хемокин, белки комплемента, простагландин E2. Причиной гибели гепатоцитов является перекисное окисление липидов (ПОЛ), повреждение митохондрий, разрушение цитоскелета, массивный выход Ca^{2+} . Установлено, что важным компонентом патогенеза токсического гепатита является воспалительная реакция. При этом воспаление является и потенциальным фактором, усугубляющим тяжесть течения заболевания, а с другой стороны ограничивает степень поражения печеночных клеток, способствуя регенерации гепатоцитов.

Макрофагальная инфильтрация всегда сопровождает течение гепатита любой этиологии. Однако роль макрофагов в развитии гепатотоксичности противоречива, что связано с функциональными особенностями этих клеток. Данный факт объясняется удивительной пластичностью и гетерогенностью популяций макрофагов, которые в ответ на изменение микроокружения меняют свой фенотип и физиологию, регулируя врожденный или адаптивный иммунный ответ, структурный гомеостаз тканей, метаболизм и регенерацию клеток. Фактически макрофаги являются клетками, опосредующими воспаление и регенерацию. Фрагменты разрушенных клеток и компоненты их цитозоля являются антигенами, которые в свою очередь усиливают воспаление и иммунный ответ [9]. Прогрессирующее воспаление представляет серьезную проблему в патогенезе токсического поражения печени, поскольку оно всегда способствует возникновению фиброза, цирроза печени и является одной из основных причин возникновения ГЦК. Патогенетические механизмы развития гепатитов различной этиологии указаны в таблице 1 [10].

Таблица 1. Основные патогенетические механизмы развития острых и хронических заболеваний печени

Заболевания		Ведущий патогенетический механизм
Вирусные гепатиты	Острый и хронический ВГВ	Цитолиз гепатоцитов связан с активностью Т-киллеров
	Острый и хронический ВГС	Прямой цитопатический эффект вируса, иммунный цитолиз
	Острый и хронический ВГД	
Аутоиммунный гепатит (АГ)	Первичный билиарный цирроз печени (ПБЦ)	Аутоантителозависимая цитотоксичность — иммуноопосредованные некрозы гепатоцитов при АГ или холангиоцитов при ПБЦ
Лекарственные и алкогольные поражения печени	Жировая дистрофия печени без некрозов Острый гепатит, стеатогепатит	Блокада ферментов, участвующих в синтезе липопротеидов, фосфолипидов и др. Усиление ПОЛ мембран гепатоцитов с накоплением высокоактивных форм кислорода; блокада ферментов, участвующих в детоксикационной функции печени (цитохром Р-450 и др. микросомальные ферменты)
Болезнь Вильсона-Коновалова, гемохроматоз		Усиление ПОЛ, активация фиброгенеза
Циррозы печени		Соответствует этиологическому фактору (вирусы гепатита В и С, алкоголь, токсическое воздействие); активация фиброгенеза; аутоантителозависимая цитотоксичность; нарушение системы микросомального окисления

Фиброгенез — универсальный процесс прогрессирования хронических заболеваний печени, не зависящий от этиологических факторов, связанный с заменой паренхиматозных клеток соединительной тканью с избыточным накоплением продуктов внеклеточного матрикса и тканевых коллагенов. Накопление фибриллообразующих коллагенов в пространстве Диссе приводит к «капилляризации» и нарушению архитектоники печени, что препятствует нормальному обмену между кровью синусоидов и гепатоцитами [11, 12, 13].

Долгое время ФП считался необратимым патологическим состоянием. Ключевое значение при антифибротической терапии имеет устранение причины повреждения печени. Неоднократно публиковались данные об обратном развитии фиброза после эффективной терапии гемохроматоза и болезни Вильсона-Коновалова, при аутоиммунном гепатите в результате иммуносупрессивной терапии, вторичном билиарном ЦП после хирургической декомпрессии желчевыводящих путей, неалкогольном стеатогепатите при уменьшении массы тела, алкогольном гепатите при абстиненции. Таким образом, ФП на ранних стадиях развития — процесс обратимый [14, 15].

В ходе многочисленных исследований выявлено антифибротическое действие у многих препаратов. Проводится исследование препаратов, тормозящих фиброгенез для применения в ситуациях, когда воздействие на причинный фактор затруднено: антиоксидантов (бетаин, пробукол, N-ацетилцистеин), гепатопротекторов (силимарин, УДХК, S-аденозилметионин, эссенциальные фосфолипиды), снижающие активность фактора некроза опухоли (пентоксифиллин, адипонектин, инфликсимаб). Идет поиск препаратов с направленным антифибротическим действием:

- элиминация повреждающего агента (интерлейкин-10, ингибиторы TNF — противовоспалительный эффект; антиоксиданты — подавление фибротических процессов в ответ на оксидативный стресс);
- подавление профибротической активности звездчатых клеток печени (ЗКП) (интерфероны, фактор роста гепатоцитов, агонисты факторов роста);
- поддержание активной антифибротической активности ЗКП (оксид азота, ингибиторы АПФ — подавляют пролиферацию клеток Ито);
- влияние на секрецию коллагенов ЗКП (ингибиторы АПФ, ингибиторы полигидроксилаз, интерферон γ — уменьшают фиброз; антагонисты эндотелиновых рецепторов — уменьшают фиброз и портальную гипертензию);
- действие на апоптоз клеток Ито (гилотоксин, NGF — фактор роста нейронов стимулируют апоптоз);
- усиление распада коллагенового матрикса (металлопротеиназы и их ингибиторы).

Современные принципы терапии хронических диффузных заболеваний печени представляют собой программу комплексного разнонаправленного лечения, при этом выделяют два основных направления. Это этиотропная терапия, направленная на подавление патологического возбудителя при поражениях печени вирусной этиологии и патогенетическая терапия, целью которой является коррекция универсальных звеньев фиброгенеза печени. В большинстве случаев препараты для устранения этиологического фактора гепатитов являются и антифибротическими средствами.

ФП на фоне вирусных гепатитов также процесс динамичный, как в сторону прогресса, так и регресса, что было доказано с внедрением в клиническую практику противовирусной терапии. В ходе многочисленных исследований выявлена корреляция между репликативной активностью вируса гепатита В (ХГВ) и риском развития ЦП и ГЦК при хронической HBeAg-инфекции [16]. По данным метаанализа исследований по эффективности противовирусной терапии (ПВТ) ХГВ, снижение виремии сопровождается регрессом ФП только при подавлении репликативной активности вируса. У пациентов с элиминацией HBeAg было отмечено достоверное снижение развития ЦП, ГЦК и увеличение выживаемости по сравнению с контрольной группой.

Стойкое подавление репликативной активности вируса при лечении ламивудином также сопровождалось значительным улучшением прогноза. В многоцентровом исследовании у больных ХВГ HBeAg с выраженным ФП лечение ламивудином привело к снижению риска осложнений ($p=0,047$) [17]. Обнаружено значимое уменьшение выраженности фиброза (по данным эластометрии) и улучшение гистологической картины у 95% больных ЦП.

Сходные результаты были получены и при изучении других аналогов нуклеоз(т)идов. При лечении адефовиром в течение 4-5 лет выраженность ФП уменьшилась у 70% больных HBeAg-негативным ХГВ [16]. В сравнительном исследовании у больных с выраженным ФП или ЦП, получавших телбивудин в течение 1 года, уменьшение индекса фиброза наблюдалось в 68% и 56% случаев при HBeAg-позитивном и HBeAg-негативном ХГВ соответственно.

При лечении энтекавиром достижение авиремии также ассоциировалось с улучшением гистологической картины печени у больных HBeAg-негативным и HBeAg-позитивным гепатитом В, в том числе с ламивудин-резистентными штаммами вируса. В значительной части случаев (35-60%) наблюдалось уменьшение выраженности ФП (по данным эластометрии) [16].

Помимо вирус-индуцированного иммуноопосредованного воспаления и некроза ткани печени, рассма-

тривают прямое профиброгенное действие вируса HCV-вируса при хроническом гепатите С (ХГС). Геном HCV состоит из нескольких участков, которые кодируют различные структурные и неструктурные белки вируса. Белки HCV оказывают влияние на внутриклеточные процессы, в том числе активируют различные профиброгенные факторы. Доказано, что эффективная противовирусная терапия вызывает уменьшение выраженности ФП у больных ХГС. Стойкий вирусологический ответ ассоциируется с улучшением выживаемости, уменьшением риска развития ЦП и ГЦК.

До недавнего времени «золотым стандартом» терапии ХГС являлось сочетание пегилированного интерферона и рибавирина [18]. Эффективность этой терапии по данным разных авторов не превышает 46-51% у больных с 1 генотипом вируса и 80% у больных с «не 1 генотипом» вируса [19]. По данным метаанализа клинических исследований интерферона/пэгинтерферона α-2а и рибавирина у 1 013 больных ХГС, уменьшение индекса фиброза было отмечено в 25,7% случаев, отсутствие динамики — в 63,6%. Значительное уменьшение ФП наблюдалось у 33,8% из 198 пациентов с компенсированным ЦП (с F4 до F3/F2 в 24,2% случаев и до F1 в 9,6% случаев) [20]. Результаты лечения больных ЦП представляют особый интерес, так как позволяют обсуждать его возможную обратимость.

В последние годы на смену стандартной ПВТ пришли более эффективные схемы тройной терапии с применением ингибиторов протеаз, а также наступила эра безинтерфероновых схем. Эти схемы включают моно- или сочетание препаратов прямого противовирусного действия (ПППД), обладающие высокой безопасностью и возможностью использования у пациентов с противопоказаниями к приме-

нению интерферонов. ПППД специфическим образом нарушают репликацию вируса за счет прямого взаимодействия с вирусными протеинами или нуклеиновыми кислотами [21]. За основу их классификации взяты белки-мишени, с которыми непосредственно взаимодействуют препараты. Исследуемые и одобренные препараты с прямым противовирусным действием представлены в таблице 2.

Боцепревил и Телапревил показали свою эффективность только в отношении 1 генотипа вируса, они имеют низкий барьер резистентности и высокую частоту нежелательных явлений. Симепревил активен в отношении 1, 2 и 4 генотипов, имеет хороший профиль безопасности, но обладает низким барьером резистентности [22]. NS5A ингибиторы первого поколения показали достаточную эффективность, но обладают низким барьером резистентности. Даклатасвир — препарат с высокой противовирусной активностью в отношении всех генотипов вируса [23]. Гразопревил активен в отношении всех типов вируса, и имеет более высокий барьер резистентности в сравнении с препаратами первого поколения.

Софосбувир характеризуется мощной противовирусной активностью в отношении всех генотипов, а также высоким барьером резистентности, небольшим числом описанных нежелательных явлений и низким спектром лекарственных взаимодействий [24].

Благодаря фундаментальным успехам молекулярной биологии, генной инженерии, разработке рекомбинантной технологии, отмечен значительный прогресс в изучении ХВГ и методов ПВТ. Учитывая ограниченную эффективность стандартной ПВТ, ограничение их использования в связи с многочисленными противопоказаниями и развитием побочных явлений, высокую стоимость препаратов интер-

Таблица 2. Препараты прямого противовирусного действия

Ингибиторы протеазы NS3	NS5A ингибиторы	Ингибиторы полимеразы NS5B Нуклеоз(т)идные	Ингибиторы полимеразы NS5B Ненуклеоз(т)идные
1 поколение			
Боцепревил Телапревил Симепревил Фалдапревил Асунапревил Паритапревил (ABT-450) Данопревил (RG7227) Совапревил (ACH-1625)	Даклатасвир (BMS-790052) Ледипасвир (ПЫ-5885) Омбитасвир (ABT-267) GSK-23336805 Саматасвир PPI-668 ACH-2928	Софосбувир Vx-135 (ALS-2200) IDX20963 ACH-3422	Делебувир Дасабувир (ABT-333) GS-9669 BVS-791325 NMC647055 ABT-072 Сетробувир
2 поколение			
Гразопревил (МК-5172) ACH-2684	GS-5816 ACH-3102 Элбасвир (МК-8742) IDX719 МК-8408	-	-

феронов, а в особенности ПППД, лишь небольшой процент больных ХВГ получают ПВТ. Таким образом, особую важность наряду с этиотропной терапией занимает разработка патогенетических схем лечения ХГ различной этиологии.

Существует широкий спектр препаратов, способных оказывать влияние на патогенетические процессы, происходящие при заболеваниях печени. Их можно разделить на следующие группы:

- средства, влияющие на процессы тканевого обмена (витамины, аминокислоты и гидролизаты белков, пептиды, стероидные и нестероидные анаболики, адаптогены);
- средства, повышающие дезинтоксикационную функцию печени и других органов (адсорбенты, антидоты);
- желчегонные средства;
- иммуномодуляторы;
- противовоспалительные препараты (стероидные и нестероидные);
- ингибиторы и индукторы микросомальных систем, осуществляющих метаболизм ксенобиотиков;
- антиоксиданты.

Отмечено, что универсальность основных звеньев патогенеза при заболеваниях печени различной этиологии позволяет использовать лекарственные средства с направленным действием на печеночные клетки. Такими лекарственными средствами являются так называемые «гепатопротекторы» — обширная и разнородная группа препаратов. Их действие направлено на восстановление гомеостаза в печени, повышение устойчивости органа к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию репаративно-регенерационных процессов в печени [25]. Несмотря на широкую известность и популярность данных препаратов в клинической практике, дать им однозначное определение достаточно сложно. В отечественной литературе существуют различные определения для гепатопротекторов. Так, Национальное руководство по клинической фармакологии дает следующее определение: «Гепатопротекторы — это лекарственные средства, повышающие устойчивость гепатоцитов к неблагоприятному воздействию различных факторов и усиливающие их детоксирующие функции» [26]. Перечисление гепатотропных препаратов, без разграничения их на группы используется в Национальном руководстве по клинической фармакологии, а также некоторыми отечественными авторами. По данным Оковитого С.В. преобладающее использование имеют средства растительного происхождения (до 54%), на фосфолипидные препараты приходится 16%, на другие средства — 30% [25]. В некоторых литературных источниках, например, за авторством профессора Маевской, обсуждаемая группа препаратов названа средствами адьювантной терапии.

В настоящее время не существует четкого определения для группы гепатопротекторов, а также не выработаны критерии включения и исключения лекарственных средств в эту группу [27]. В иностранной литературе данный термин встречается редко. Руководство по гепатологии Шерлок относит данные препараты к средствам патогенетической терапии при заболеваниях печени, но в группу под термином «гепатопротекторы» не объединяет [28]. Согласно анатомо-терапевтической классификации лекарственных средств (АТС-классификация) ВОЗ гепатопротекторные средства включены в группу лекарственных средств, влияющих на пищеварительную систему и метаболизм (А), предназначены для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей (АО5) и выбран термин «гепатотропных средств» (АО5А). В индексе АТС под кодом А16АХ01 внесена альфа-липоевая кислота (тиоктовая) в группе «Прочие средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболические процессы. Различные вещества, влияющие на пищеварительную систему и метаболизм», метионин в группе V03AB-антидоты, адеметионин указан в подгруппе «Аминокислоты и их производные». Упоминание о натуральных фосфолипидах имеется только в группе средств, воздействующих на дыхательную систему и не имеют собственный код в АТС-индексе в качестве полноценного препарата и учитываются только в группе «различные гепатотропные препараты». Необходимо отметить, что уровень доказательности всех гепатопротекторов пока невысокий (класс С-В).

Согласно АТС-классификации ВОЗ последнего пересмотра от 19 декабря 2011 года в группу гепатотропных средств (АО5В) с собственным кодом (АО5ВА01-08) включены препараты: аргинин глутамат, силимарин, цитиолон, эпомедиол, орнитина оксосульфат, тидиацикаргинин, глицирризиновая кислота. Остановимся подробнее на некоторых препаратах, которые широко используются отечественными клиницистами.

Физиологические эффекты адеметионина (гептрал), его метаболитов и ферментов обусловлены восстановлением свойственных нормальной клетке процессов реакций метилирования и транссульфатирования. Кроме гепатопротективных эффектов известны антидепрессивные свойства и позитивное воздействие на уровень плазменного гомоцистеина, что расширяет его использование при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Систематические обзоры и мета-анализы показали влияние адеметионина на течение холестаза разной этиологии. Убедительно показано, что применение адеметионина (0,8 г в сутки внутривенно 2 недели и 1,6 г/сутки перорально 8 недель) привело к статистически значимому улучшению степени выраженности биохимических маркеров холестаза и цитолиза, уменьшению выра-

женности астенического синдрома и кожного зуда у 77% больных [27]. Длительное изучение холестаза беременных и влияние адеметионина на его течение выявило значительное улучшение по выраженности кожного зуда и уровню билирубина в группах исследования, а при сравнительном анализе эффективности урсодезоксихолиевой кислоты (УДХК), адеметионина и их комбинации обнаружена максимальная эффективность сочетанной терапии. В 2009 г Европейская Ассоциация по изучению печени включила рекомендации по использованию комбинации у беременных женщин с внутрипеченочным холестазом при неэффективности монотерапии УДХК. Особый интерес представляют работы по изучению эффективности адеметионина в комплексной терапии онкологических больных с лекарственным поражением печени и при алкогольной болезни печени [28]. Описано улучшение биохимических маркеров при комбинации адеметионина и УДХК у больных алкогольной болезнью печени. Таким образом, являясь средством патогенетической терапии, адеметионин имеет большой терапевтический потенциал, относительно безопасен и убедительно уменьшает проявления холестаза и депрессии, но его воздействие на смертность при гепатобилиарной патологии, прогрессирование фиброза остается под вопросом. УДХК стабилизирует мембраны гепатоцитов и холангиоцитов, оказывает прямое цитопротективное действие, обладает холелитолитическими, желчегонными, гепатопротективными, гипохолестеринемическими свойствами.

Глицеризин в комбинации с фосфолипидами (Фосфоглив) обладает гепатопротекторной, противовоспалительной, антиоксидантной, умеренной противовирусной активностью. Восстанавливает структуру и функции поврежденных мембран гепатоцитов, нормализует белковый, липидный и жировой обмен, восстанавливает дезинтоксикационную функцию печени, подавляет формирование соединительной ткани в печени, снижает риск возникновения фиброза и цирроза печени [29, 30].

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) являются основными элементами в структуре клеточной оболочки и митохондрий. Регулируют липидный и углеводный обмен, улучшают функциональное состояние печени и ее дезинтоксикационную функцию, способствуют улучшению реологических свойств желчи. ЭФЛ значимо улучшает биохимические показатели, гистологическую картину и выраженность клинических симптомов у больных хроническими гепатитами различной этиологии [27].

Силимарин взаимодействует со свободными радикалами в печени и снижает их токсичность. Прерывая процесс ПОЛ, препятствует дальнейшему разрушению клеточных структур. Обладает антифибротической эффективностью, стабилизирует клеточные

мембраны, предотвращает потерю клеточных компонентов, ускоряет регенерацию клеток печени [31].

R.Preisig сформулировал основные требования к идеальному гепатопротектору [27]:

- достаточно полная абсорбция;
- наличие эффекта «первого прохождения» через печень;
- выраженная способность связывать или предупреждать образование высокоактивных повреждающих соединений;
- возможность уменьшать чрезмерно выраженное воспаление;
- подавление фиброгенеза;
- стимуляция регенерации печени;
- естественный метаболизм при патологии печени;
- экстенсивная энтерогепатическая циркуляция;
- отсутствие токсичности.

Но ни одно лекарственное средство, используемое в настоящее время, не удовлетворяет всем этим требованиям.

В патогенетической терапии хронических заболеваний печени вне зависимости от этиологии доказана целесообразность использования иммуномодуляторов групп аминокеталгидразидов (галавит, тамерит) и мурамилдипептидов (глимурид), способных «управлять» активностью СФМ и обладающих противовоспалительными, антиоксидантными и гепатопротекторными свойствами. Их основные фармакологические эффекты обусловлены способностью изменять функционально-метаболическую активность макрофагов, нейтрофильных гранулоцитов, естественных киллеров. Результаты наших клинико-экспериментальных исследований свидетельствуют, что СФМ действует как единое целое и изменения в одной ее составляющей отражаются на функциональной активности всей системы. Функциональное состояние макрофагов определяет и характер восстановительных процессов в поврежденном органе, и влияет на физиологическую регенерацию неповрежденных тканей.

Раскрытие центральной роли макрофагов во многих физиологических и патофизиологических процессах создало предпосылки для создания метода целенаправленной регуляции их функции [32]. Применение препаратов направленного действия на регуляцию СФМ представляет собой новую стратегию в лечении хронических диффузных заболеваний печени. Среди событий, разворачивающихся в результате дисфункции макрофагов, особое место занимают расстройства микроциркуляции, вызванные с одной стороны нарушениями сосудистого тонуса, а с другой — дефектами свертывающей системы крови. Известно, что моноциты/макрофаги вырабатывают ряд факторов регулирующих тонус сосудов и выработку тромбоцитами, гранулоцитами и эндотелиоцитами свертывающих и тромболитических факторов [33, 34].

Изучение всех звеньев иммунитета с анализом субпопуляций лимфоцитов во взаимосвязи с клинико-лабораторными и гемостазиологическими показателями при хронических гепатитах различной этиологии в зависимости от стадии фиброза позволит глубже понять иммунопатогенез заболевания, а анализ изменений этих показателей в динамике на фоне антифибротической терапии поможет усовершенствовать и оптимизировать терапию.



Список литературы:

- Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Фиброз печени. М. 2011; 168 с.
- Малеев В.В., Ситников И.Г., Бохонов М.С. Актуальные вопросы современной гепатологии. Москва-Ярославль. 2014; 510 с.
- Naveau S., Gaude G., Asnacion A. et al. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2009; 49(1): 97-105.
- Исаков В.А. Как определить выраженность фиброза печени и зачем? *Клиническая гастроэнтерология и гепатология*. 2008; 1(2): 12-14.
- Ющук Н.Д., Знойко О.О., Сафиуллина Н.Х., Келли Е.И. Пункционная биопсия печени и возможности неинвазивного мониторинга фиброза при хроническом вирусном гепатите С. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2002; 1: 9-16.
- Глазкова Е.Я. Особенности иммунологического подхода к неинвазивной диагностике фиброза печени у больных хроническим гепатитом С. Автореферат диссертации на соискание уч. степени к.м.н. Москва, 2015.
- Lutz H.H., Gassler N., Tischendorf F.W. et al. Doppler ultrasound of hepatic blood flow for noninvasive evaluation of liver fibrosis compared with liver biopsy and transient elastography. *Dig. Dis. Sci*. 2012; 57(8): 2222-2230.
- Маянский А.Н., Невматуллин А.Л., Маянский Н.А. Проблемы управления фагоцитарными механизмами иммунитета. *Микробиология*. 1995; 3: 21-26.
- Данилова И.Г. Влияние СФМ на регенерацию тканей с разной восстановительной способностью. Автореф. док. биол. наук, г. Екатеринбург. 2006. 41 с.
- Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Хронические заболевания печени: диагностика и лечение. *РМЖ*. 2003; 11(5): 291-96.
- Сторожаков Г.И., Ивкова А.Н. Патогенетические аспекты фиброгенеза при хронических заболеваниях печени. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2009; 2: 3-10.
- Parsons C. J., Takashima M., Rippe RA. Molecular mechanisms of hepatic fibrogenesis. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2007; 22(1): 79-84.
- Курышева М.А. Фиброз печени: прошлое, настоящее, будущее. «Болезни органов пищеварения». *РМЖ*. 2010; 28: 1713-1716.
- Северов М.В. Обратимость фиброза и цирроза печени при HCV-инфекции. *Гепатологический форум*. 2008; 1: 2-6.
- Rockey D.C. Antifibrotic therapy in chronic liver disease *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2005; 3: 95-107.
- Абдурахманов Д.Т., Северов М.В. Возможен ли регресс фиброза печени при хроническом вирусном гепатите? *Клиническая фармакология и терапия*, 2011; 20(1): 21-25.
- Lai C., Shouval D., Lok A. et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg negative chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med.*, 2006; 354: 1011-1020.
- Сагалова О.И. Безинтерфероновая противовирусная терапия хронического гепатита С. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015; 2: 14-18.
- Флоряну А.И. Клинико-иммунологические аспекты и эффективность противовирусной терапии у больных хроническим вирусным гепатитом С. Диссертация на соискание ученой степени к.м.н. Москва, 2007.
- Camma C., Di Bona D., Schepis F. et al. Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: A meta-analysis of individual patient data. *Hepatology*, 2004; 39: 333-342.
- George S., Bacon B., Brunt E. et al. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: A 5-year follow-up of 150 Patients. *Hepatology*, 2009; 49: 729-738.
- Pawlotsky J.M. New hepatitis C virus (HCV) drugs and the hope for a cure: concepts in anti-HCV drug development. *Semin. Liver. Dis*. 2014; 34(1): 22-29.
- Stedman C. Sofosbuvir, a NS5B polymerase inhibitor in the treatment of hepatitis C: a review of its clinical potential. *Therap. Adv. Gastroenterol*. 2014; 7(3): 131-140.
- Pawlotsky J.M. NS5A inhibitors in the treatment of hepatitis C. *J. Hepatol*. 2013; 59 (2): 375-382.
- Оковитый С.В., Безбородкина Н.Н., Улейчик С.Г., Шуленин С.Н. Гепатопротекторы. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010: 23-26.
- Белоусов Ю.Б., Кукес В.Г., Ленахин В.К., Петров В.И. Клиническая фармакология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009; 976 с.
- Матвеев А.В. гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени. Симферополь: ИТ «АРИАЛ». 2013: 17-18.
- Santini D., Vincenzi B. et al. AdoMet supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury. *Anticancer Res*. 2003; 23(6D): 5173-9.
- Маевская М.В. Предварительные результаты открытого рандомизированного исследования РНГ-МЗ/Р01-09 «ОРИОН» по применению препарата «Фосфоглив» в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом С. *РЖГК*. 2011; (4): 52-9.
- Hajiaghahmohammadi A.A., Ziaee A., Samimi R. The efficacy of licorice root extract in decreasing transaminase activities in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled clinical trial. *Phytother Res*. 2012; 26(9): 1381-4.
- Wei F., Liu S.K., Li Z., Li B. et al. Meta-analysis: silibinin and its combination therapy for the treatment of chronic hepatitis B. *Eur. J. Chin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ*. 2013; 32(5): 657-669.
- Dooley J., Sherlock S. *Sherlock's diseases of the liver and biliary system*. 12th ed. Chichester, West Sussex; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2011; 61 p.
- Понежева Ж.Б. Клинико-иммунологические аспекты патогенеза хронического гепатита С и пути оптимизации терапии. Автореферат дис. на соискание д.м.н., 2011, Москва.
- Абидов М.Т., Данилова И.Г., Понежева Ж.Б., Нагоев Б.С. Влияние препарата тамерит на репаративные и функциональные показатели печени после частичной гепатэктомии. «Актуальные проблемы биологической защиты войск и населения». *Диагностика и лечение особо опасных инфекционных заболеваний*. Екатеринбург. 2009; 191-192.

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

Я.Д. Янковская, Т.Я. Чернобровкина*, М.И. Кошкин

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета, г. Москва, Россия

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ

Y.D. Yankovskaya, T.Y. Chernobrovkina*, M.I. Koshkin

Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Infectious Diseases and Epidemiology (general medicine faculty), Moscow, Russia

STATUS UPDATE ON THE PROBLEM OF IXODIC LYME DISEASE

Резюме

Целью настоящего обзора явилось обобщение данных о природной очаговости иксодовых клещевых боррелиозов и экологии их возбудителей, характеристика переносчиков и резервуарных хозяев, механизмов и путей передачи. Описаны клинические проявления, диагностика, основные принципы лечения заболеваний, вызываемых боррелиями. В случае обнаружения в клеще возбудителей «клещевых инфекций» показана экстренная медикаментозная профилактика. В последние годы проводится изучение *B. miyamotoi* и инфекций человека, связанных с ней. Комплексная диагностика иксодовых клещевых боррелиозов включает динамическое исследование антител классов IgM, IgG, а также диагностику формата иммуночипа и полимеразно-цепной реакции. Представлен клинический случай пациента с эритемной формой Лайм Боррелиоза и тактика его ведения.

Ключевые слова: иксодовые клещевые боррелиозы, болезнь Лайма, *B. miyamotoi*, мигрирующая эритема, профилактика клещевых инфекций.

Abstract

An article aims to generalize data on Lyme disease's natural nidality and its causative agents ecology, spectrum of carriers and reservoir hosts, mechanisms and routes. Clinical aspects, diagnosis, core principles of *Borrelia* diseases treatment are discussed in the paper. Once "tick-born disease" activator found in the mite's body, the study describes immediate preventive measures with the usage of medication. *Borrelia miyamotoi* is been studied over the last years, as well as pathogenic diseases caused by it. Full Ixodic Lyme Disease diagnosis includes dynamic study of IgM and IgG antibodies, Immunochip and PCR. The article shows case history of a patient with erythematous Lyme disease and full disease's management.

Key words: ixodic Lyme disease, *B. miyamotoi*, erythema migrans, ixodic Lyme disease preventive measures

CDC — центр контроля и профилактики заболеваний США, ГЧ — гранулоцитарный анаплазмоз человека, ИКБ — иксодовые клещевые боррелиозы, ИФА — иммуноферментный анализ, КБ — клещевые боррелиозы, КВЭ — клещевой вирусный энцефалит, МЭ — мигрирующая эритема, МЭЧ — моноцитарный эрлихиоз человека, ПЦР — полимеразная цепная реакция, РНИФ — реакция непрямой иммунофлюоресценции, РФ — Российская Федерация, ХААД — хронический атрофический акродерматит

Введение

Актуальность проблемы иксодовых клещевых боррелиозов (ИКБ) на современном этапе обусловлена как ростом инфицированности клещей боррелиями, так и ростом заболеваемости клещевыми боррелиозами (КБ). Несмотря на внедрение передовых технологий лабораторной диагностики и растущий объем информации о трансмиссивных инфекциях на территории России, нет четких представлений о распространении иксодовых клещевых инфекций. Верифицируется лишь часть инфекций, этиология ряда из них остается нерасшифрованной. Давно известен

тот факт, что реальная заболеваемость инфекциями, передающимися через укус клеща, превышает число зарегистрированных случаев в несколько (5 и более) раз [21, 26, 44].

Эпидемиология иксодовых клещевых боррелиозов

В настоящее время в России, как и в США и Европе, ИКБ имеют большой ареал распространения [17, 34]. В Российской Федерации (РФ) ИКБ регистрируются от Северо-западного региона до Дальнего Востока и

*Контакты. E-mail: tanyura541@mail.ru. Телефон: (903) 737-39-94

Южного Сахалина. Ежегодно в течение последних 10 лет регистрируется от 6,8 до 8,7 тыс. случаев заболевания ИКБ на территории 72 субъектов РФ [2, 10, 19, 23, 31]. Такие области РФ, как Ленинградская, Томская, Тверская, Ярославская, Костромская, Калининградская, Пермская и Тюменская, а также Уральский, Западносибирский и Дальневосточный регионы, характеризуются высоким уровнем заболеваемости ИКБ [11, 32]. Данные исследований, проведенные в различных регионах РФ, свидетельствуют, что от 5 до 90% иксодовых клещей могут быть инфицированы возбудителями ИКБ.

Выявление в последние годы новых клещевых патогенов, таких как боррелии комплекса клещевых иксодовых боррелиозов, новые патогенные риккетсии, анаплазмы, эрлихии, бабезии и др., показало значимость проблемы сочетанности природных очагов трансмиссивных инфекций и инвазий, а микст-зараженность ими иксодовых клещей — нормальное распространенное явление [12]. Характерной чертой эпидемиологии ИКБ является рост вклада в заболеваемость доли городских жителей. Это связано с увеличением осваиваемых городскими жителями садово-огородных участков, посещений ими леса с целью отдыха, парковых зон. Клещи могут быть занесены в жилища людей с букетами, свежим сеном, дровами, а также собаками и другими животными.

Возрастная структура заболеваемости ИКБ характеризуется преобладанием в ней трудоспособного населения (20 — 59 лет), на долю которого приходится до 48%. Сравнительно большую группу больных составляют дети (до 30%), повысилась доля инфицированности лиц пожилого возраста (до 12%). Профессиональный состав неоднороден, однако доля профессиональных работников, занятых лесным хозяйством, составляет среди заболевших не более 2,2% [9, 13].

Насчитывается более 30 видов боррелий, переносимых клещами и вызывающих заболевания у животных, некоторые из них патогенны у человека [5, 20, 41, 42]. Естественными хозяевами боррелий в природе являются дикие и домашние позвоночные животные (главным образом различные виды грызунов) и птицы, распространяющие инфицированных клещей при миграционных перелетах.

Передача боррелий происходит через укусы клещей: преимущественно *Ixodes ricinus*, *Ixodes persulcatus* — в Европе и Азии; *Ixodes scapularis* и *Ixodes pacificus* — в Северной Америке. Среди клещей боррелии передаются трансвариально и трансфазно [11, 19].

Присасывание клеща к телу может оставаться незамеченным в связи с анестезирующими, сосудорасширяющими и антикоагулирующими свойствами его слюны. Возможность инфицирования (заражения), в основном, определяется длительностью присасы-

вания клеща. Проникновение боррелий возможно через фекалии или гемолимфу клеща после их попадания на кожу и втирания при расчесах [15]. Описан пищевой путь заражения ИКБ у людей, употреблявших в пищу сырое молоко (преимущественно козье) или молочные продукты без термической обработки [15, 19]. Доказана также возможность трансплацентарного инфицирования плода при боррелиозе беременных женщин с последующим формированием пороков развития и даже гибелью плода [5, 6].

Применение различных методов диагностики боррелиозной инфекции позволило сделать вывод о генетической неоднородности возбудителей иксодовых боррелиозов и разделить их на две группы — возбудители собственно болезни Лайма и возбудители возвратных лихорадок [22, 23, 24, 25, 30, 41]. Первая группа — боррелии комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato* (s.l.), включают 18 геновидов, четыре из которых являются патогенными для человека: *B. burgdorferi sensu stricto* (s.s.), возбудитель классической американской болезни Лайма, который распространен также и в Европе; *B. garinii* и *B. afzelii*, имеющие евразийские ареалы и *B. spielmanii*, которая найдена пока только в Европе.

Боррелии второй группы являются возбудителями возвратных клещевых и вшивых лихорадок: *B. recurrentis*, *B. duttoni*, *B. parkeri*, *B. turkanae*, *B. hermsii*, *B. miyamotoi*. Некоторые представители этой группы открыты сравнительно недавно [35, 36]. Долгое время считалось, что боррелии данной группы переносятся в основном аргасовыми клещами рода *Ornithodoros*. Природные очаги возвратных лихорадок регистрируют в некоторых районах Центральной Африки и Центральной Азии, отдельные очаги имеются в республиках Закавказья, Центральной Азии, на Северном Кавказе и ограничиваются зонами пустынь, полупустынь, субтропиков [33, 43, 45].

Патогенность *Borrelia miyamotoi*, выделенной из клещей *I. persulcatus* и идентифицированной в Японии в 1995 году как ранее неизвестный вид, принадлежащий к группе возбудителей возвратных лихорадок, была признана в 2011 году [36, 37]. Позднее *B. miyamotoi* была обнаружена в клещах вида *I. ricinus* и *I. persulcatus* в Германии, Швеции, Эстонии, Словении, Польше, России, а также в клещах *I. pacificus* и *I. scapularis* — в США [35, 38, 39, 40]. Выявление *B. miyamotoi* при исследовании образцов таежных клещей *Ixodes persulcatus*, отловленных на территории Ленинградской, Свердловской, Новосибирской, Иркутской областей, в Хабаровском крае, несмотря на значительную удаленность друг от друга рассматриваемых территорий, явилось подтверждением существования новых природных очагов [2]. Причина такого «переселения» возбудителя еще подлежит изучению [13]. По данным литературы, уровень зараженности клещей *B. miyamotoi* значительно ниже,

чем боррелиями комплекса *B. burgdorferi* s. l. Однако в ряде регионов России этот показатель достигает 6,3%, а в отдельных районах составляет 16% [14, 16].

Анализ результатов многолетнего исследования зараженности иксодовых клещей в Московской области, опубликованного в 2008 г., показал, что наибольшее распространение среди иксодовых клещей *I. ricinus* и *I. scapularis* имеет *B. garinii* (20%) и *B. afzelii* (63%). На долю *B. miyamotoi*, *B. valasiana*, *B. burgdorferi sensu stricto* приходится 6% [26].

Благодаря разработанному сотрудниками ФБУН «ЦНИИЭ» метода одновременной молекулярно-генетической детекции вируса клещевого энцефалита, *B. burgdorferi* s.l., *B. miyamotoi*, *A. phagocytophillum* (возбудителя гранулоцитарного анаплазмоза человека (ГАЧ), *E. muris*, *E. chaffeensis* (возбудителя моноцитарного эрлихиоза человека (МЭЧ), появилась возможность проводить дифференциальную лабораторную диагностику этих заболеваний, изучить возможное возникновение как моноинфекций, так и полиэтиологического заболевания.

Этиопатогенез и клиника иксодовых клещевых боррелиозов

Болезнь Лайма — ИКБ, вызываемый боррелиями комплекса *B. burgdorferi* s. l., протекает в острой и латентной (субклинической) формах со склонностью к хроническому течению, с преимущественным поражением кожи, нервной системы, опорно-двигательного аппарата и сердца [4].

ИКБ — системное заболевание, характеризующееся полиморфизмом и стадийностью клинического течения. Разделение на стадии условно. Заболевание может переходить из одной стадии в другую, или миновать какую-либо из них, а также впервые проявляться в любой стадии без наличия предшествующей. В стадию локальной инфекции патологический процесс развивается в месте внедрения боррелий.

На этой стадии заболевания возможно выздоровление, вероятность которого значительно возрастает при проведении адекватного антибактериального лечения, но возможно и дальнейшее развитие процесса в результате диссеминации — распространения боррелий от места их первичного внедрения с развитием ранних неврологических, кардиальных, офтальмологических, суставных изменений, приводящих к органным поражениям в результате длительного патологического воздействия возбудителей на органы и системы.

Заболевание может протекать в манифестной и латентной формах.

Инкубационный период длится от 2 до 50 дней. При остром (до 3 мес.) и подостром (до 6 мес.) течении болезни различают эритемную, безэритемную формы; при хроническом течении (более 6 мес.) — форму, с преимущественным поражением нервной системы, сердца, кожи, суставов.

При эритемной форме на фоне синдрома интоксикации (лихорадка, слабость, снижение аппетита), катаральных явлений, лимфоаденопатии, гепатоспленомегалии, артралгии, миалгии на месте присасывания клеща формируется мигрирующая эритема (МЭ), часто с приподнятыми четкими краями и бледным центром. Эритема постепенно увеличивается в размерах (иногда достигая до 60 см в диаметре) и при отсутствии лечения сохраняется до двух мес. и более. После исчезновения МЭ возможны пигментация, шелушение, атрофические изменения кожи.

Примерно у 5-8% больных уже в остром периоде болезни появляются признаки поражения мягких оболочек мозга, проявляющиеся общемозговой симптоматикой (головная боль, тошнота, повторная рвота, гиперестезия, светобоязнь, появление менингеальных симптомов). При спинномозговой пункции у таких больных регистрируются повышенное давление цереброспинальной жидкости, а также умеренный лимфоцитарный плеоцитоз, повышенное содержание белка, глюкозы. В ряде случаев состав цереброспинальной жидкости не изменяется, что расценивается как явление менингизма.

Эритема на месте укуса клеща наблюдается в 40-70% случаев. Это основной патогномичный признак ИКБ, «золотой стандарт», позволяющий поставить диагноз без лабораторного подтверждения, так как специфический иммунный ответ при болезни Лайма формируется медленно, и результаты обследования больных на фоне МЭ часто серонегативны. Согласно критерию, предлагаемому Центром контроля и профилактики заболеваний США (CDC), случай Лайм боррелиоза можно считать «подтвержденным» даже в отсутствие лабораторной верификации, только на основе наличия МЭ диаметром не менее 5 см и укуса клеща в анамнезе; напротив, только серологически подтвержденный случай без МЭ следует считать лишь «предполагаемым» диагнозом. Согласно клиническим наблюдениям, эритема на месте укуса клеща может возникнуть в результате аллергической реакции на вещества, содержащиеся в слюне клеща [1, 8].

Безэритемная форма заболевания часто характеризуется более тяжелым течением болезни с выраженным синдромом интоксикации и поражением органов и систем: печени, нервной системы, сердца, опорно-двигательного аппарата. Эту форму заболевания можно рассматривать как результат первичной диссеминации возбудителя. Возможно латентное течение инфекции с клинической манифестацией заболевания.

Хроническая форма развивается, как правило, при отсутствии полноценного антибактериального лечения. Иногда бывает трудно определить момент перехода болезни в хроническую форму из-за латентного течения болезни. Для этой формы болезни характерно развитие прогрессирующего хронического воспаления в коже, суставах или нервной системе, реже в других органах, приводящее к атрофическим и дегенеративным изменениям в этих органах. При хроническом клещевом боррелиозе наблюдаются варианты непрерывного течения, когда признаки болезни в динамике прогрессируют без ремиссий, или рецидивирующего течения с периодами ремиссии разной продолжительности.

Поражение центральной нервной системы может проявляться длительно сохраняющейся головной болью, быстрой утомляемостью, слабостью, снижением памяти, нарушением сна. Прогрессирующая энцефалопатия нередко выступает на первый план среди других симптомов хронического течения клещевого боррелиоза. Неврологическая патология проявляется лимфоцитарным менингитом, моно- и полиневритами, менингоградикулоневритами, миелорадикулитоневритами, очаговым и генерализованным энцефалитом с экстрапирамидальной симптоматикой, гемипарезами, прогрессирующим энцефаломиелитом, эпилептиформными припадками, деменциями. Характерно сочетание лимфоцитарного менингита, пареза лицевого нерва, радикулоневрита (синдром Баннварта).

Поражения сердечно-сосудистой системы проявляются кардиалгиями, сердцебиениями, гипертонией, могут развиваться нарушения проводимости, вплоть до полной атриовентрикулярной блокады, эндо-, мио-, перикардиты.

Часто возникают нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгии, артриты. Артриты при хроническом иксодовом боррелиозе характеризуются поражением одного или двух крупных суставов, и имеют течение с ремиссиями и обострениями. Чаще других поражаются один или оба коленных сустава. Продолжительность обострений может длиться от нескольких дней до месяцев. Без лечения самостоятельная ремиссия (длительная) обычно наступает через 6-7 месяцев активного процесса. В период ремиссий иногда больными отмечаются артралгии, которые носят мигрирующий характер с распространением болевого синдрома на несколько суставов. Пораженные суставы в этот период, как правило, внешне не изменены или определяется их незначительное увеличение за счет отека окружающей ткани. При длительном течении артрита примерно у 10% пациентов развиваются небольшие сгибательные контрактуры, обусловленные изменениями связочного аппарата пораженных суставов, в ряде случаев возникает анкилоз. Поражения кожи

проявляются в виде хронического атрофического акродерматита (ХААД), очаговой склеродермии, доброкачественной лимфоцитомы кожи.

ХААД начинается с появления синюшных пятен на разгибательных поверхностях конечностей, инфильтратов, на месте которых происходит атрофия кожи, которая напоминает папиросную бумагу. Очаговая склеродермия чаще всего протекает в диссеминированной поверхностной бляшечной форме с образованием бляшек, пятен размером от 1 см до 5 см овальной или округлой формы розового, восковидно-белого, коричневого цвета. Иногда в центре очагов наблюдается выраженный дерматосклероз, а по периферии — лилового цвета кольцо. Кожные поражения локализуются преимущественно на туловище. Доброкачественная лимфоцитома кожи локализуется в области мочки уха, на околососковом кружке молочной железы, лице и в паховых областях. Характеризуется узелковыми элементами, опухолевидными образованиями или нечетко отграниченными инфильтратами в дерме. Характерной особенностью этих образований является их безболезненность. Больного беспокоит лишь наличие косметического дефекта. Реже возникают поражения глаз в виде кератитов, хориоретинитов, воспаления зрительного нерва, увеитов. Возможны нетяжелые безжелтушные гепатиты.

Клиническая картина и лабораторная диагностика заболевания, вызванного *B. miyamotoi*, подробно описана в работах российских ученых [27, 28, 29, 30]. Результаты клинических наблюдений свидетельствуют о том, что проявления заболевания, вызванного *B. miyamotoi*, имеют существенные отличия от «классического» ИКБ, вызываемого *B. burgdorferi* s. l. Так, у инфицированных этими боррелиями людей в месте укуса клеща почти не наблюдается первичный аффект, отсутствует эритема, выражены симптомы интоксикации, такие как высокая лихорадка, головная боль, миалгии, общая слабость, часто сопровождающиеся поражением внутренних органов. Характерно многократное чередование различных по продолжительности периодов лихорадки и апирексии у пациентов, не получавших антибиотикотерапию. Описаны поражения почек, легких, сердца, особенности течения у детей при заболевании, вызванном *B. miyamotoi* [27, 28, 29, 30].

Диагностика иксодовых клещевых боррелиозов

Лабораторная диагностика ИКБ включает различные методы исследования. Прямая микроскопия и культуральный метод предполагают использование в качестве материала биоптаты кожи из МЭ, ХААД, доброкачественной лимфоцитомы, крови, спинномозговой и синовиальной жидкости. Но эти методы

не получили распространения в практическом здравоохранении [13]. Из серологических методов чаще всего применяются реакция непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ), при которой диагностическим титром считается показатель от 1:40 и выше; иммуноферментный анализ (ИФА) с определением антител класса IgM, IgG к боррелиям в парных сыворотках. Необходимо учитывать, что в первые 1-3 месяца заболевание может протекать без достаточной выработки специфических антител. В некоторых случаях синтез антител класса IgM может не происходить. Наличие антител класса IgM указывает, обычно, на раннюю инфекцию или реинфекцию. В отдаленный период от начала заболевания информативным является определение антител класса IgG и падение их титров через 1,5-2 месяца после эффективного лечения. Наличие антител класса IgG чаще всего указывает на диссеминацию боррелий или на хронизацию процесса. Нужно признать, что в некоторых случаях антитела обоих классов (так называемые «следы» антител) могут определяться в течение длительного времени (более 10 лет), в том числе и после успешного лечения. С целью повышения диагностической эффективности обследования пациента рекомендуется проведение иммуноблоттинга и иммуночипа с флуоресцентной детекцией спектра антител разных классов. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) позволяет выявить ДНК боррелий в различном биологическом материале: клещ, кожный биоптат, кровь, моча, цереброспинальная и суставная жидкости и др. Благодаря этому исследованию, удается идентифицировать возбудитель до геновида, осуществлять диагностику боррелиозных микст-инфекций, выявлять случаи повторных заражений, проводить контроль эффективности терапии.

Использование метода ПЦР осложняется тем, что ДНК *B. burgdorferi* s.l. в лейкоцитарной взвеси крови пациента определяется редко ввиду патогенетических особенностей этой стадии заболевания, когда возбудитель редко проникает в кровяное русло. Исследование капиллярной крови из участка МЭ, которое является более информативным по сравнению с исследованием биоптата кожи, позволяет выделить ДНК *B. burgdorferi* s.l. в 60 и более % случаев [16].

Лечение иксодовых клещевых боррелиозов

Лечение ИКБ носит комплексный характер. В качестве этиотропного лечения в настоящее время используют антибактериальные препараты нескольких фармакологических групп: тетрациклины, макролиды, пенициллины и цефалоспорины третьего поколения. Доксициклин назначают по 0,2 г 1 раз в день курсом 10-21 день, Амоксиклав 375 мг 3 раза в день курсом 10-21 день, Сумамед (азитромицин) — 1,0 г 1 раз в день, курсом 7-10 дней.

В случае состоявшейся генерализации инфекционного процесса назначение тетрациклинов является нецелесообразным. Пенициллин назначается по 0,5-1,0 млн. Ед 8 раз в сут, в/м, при тяжелых формах заболевания суточная доза может достигать 16-24 млн. Ед в сут, разделенная на 6-8 приемов, в/м. Цефтриаксон — по 2 г 1 раз в сутки в/м или в/в курсом 21-28 дней.

Несмотря на мощную и длительную антибактериальную терапию хронизация инфекции наступает у 3,5% — 10,6% больных.

Прогноз ИКБ благоприятный, однако возможны тяжелые резидуальные проявления в виде неврологических и суставных поражений.

Диспансеризация иксодовых клещевых боррелиозов

Диспансерное наблюдение за переболевшими ИКБ обычно проводится в течение 2 лет (через 1 месяц после окончания лечения, затем через 3, 6, 12, 24 месяца). Проведение экстренной антибиотикопрофилактики показано в случае выявления ДНК боррелий в клеще. Начинать антибиотикопрофилактику необходимо не позднее 5 сут после присасывания клеща. Используются такие же препараты, как для лечения болезни Лайма, в течение 5 дней. При проведении экстренной антибиотикопрофилактики рекомендовано наблюдение за пациентом в течение 1 месяца с последующим серологическим исследованием крови методом ИФА и иммуночип через 3 месяца.

Меры иммунопрофилактики на сегодня не разработаны. Неспецифическая профилактика заключается в предотвращении самого контакта с переносчиком, присасывания клеща. Для прогулок в лесу рекомендуется использовать одежду, которая максимально закрывает поверхность тела. Применяются специальные химические средства для обработки одежды — репелленты. После посещения леса и лесопарковых зон обязательно проводятся само- и взаимоосмотры одежды и тела.

В современных условиях диагностика состояний, возникающих после присасывания клеща, лечение пациентов, страдающих ИКБ, диспансерное наблюдение проводятся в амбулаторных условиях. Госпитализируются пациенты со средним и тяжелым течением болезни; пожилого и детского возраста; при наличии или подозрении на микст-инфекцию с вирусом клещевого энцефалита; для проведения дифференциальной диагностики при отсутствии эритемы. В связи с новыми условиями, сложившимися в системе здравоохранения, возрастает роль врачей поликлинических учреждений. Нужно признать, что основная часть специфических обследований в ам-

булаторных лечебных учреждениях проводится в условиях ограниченных ресурсов, на коммерческой основе. Основные требования к ведению пациентов включают проведение регистрации пациентов в установленном порядке (форма № 060/у, № 025/у, 058/у 030/у-04) пациентов, обратившихся по поводу присасывания клеща или с проявлением болезни Лайма, а также ведение журнала по приему лиц, обратившихся за медицинской помощью по поводу присасывания клеща. В журнал вносится информация о пациенте, дата обращения за медицинской помощью, дата присасывания клеща, оказанная медицинская помощь, локализация укуса и название медицинского учреждения, куда направляется пациент для возможного проведения вакцинопрофилактики клещевого вирусного энцефалита (КВЭ) согласно перечню административных территорий субъектов РФ по КВЭ. С 2008 года в перечень эндемичных территорий по КВЭ включены Дмитровский и Талдомский районы Московской области.

Клинический пример

Пациент А., 56 лет, обратился в поликлинику в ноябре 2014 года по поводу появления красного пятна в области нижней трети задней поверхности левого бедра. Со слов пациента, пятно появилось около месяца назад, размером до 2×5 см. Самостоятельно применял на область покраснения различные мази (синаflan, тридерм) без эффекта. Обратил внимание на постепенное увеличение пятна. Каких-либо изменений в общем состоянии не отмечал. При опросе было выяснено, что 2 месяца назад пациент был на охоте в лесах Смоленской области. Факт присасывания клеща отрицал, однако обратил внимание, что на бедре, на месте эритемы, появилась небольшая безболезненная долго незаживавшая язвочка. При осмотре общее состояние удовлетворительное. Температура тела в норме. В области нижней трети левого бедра отмечается участок гиперемии с четкими краями диаметром 20 см. Паховые лимфоузлы слева увеличены до 1,5 см, безболезненные, не спаянные с окружающими тканями. Другой патологии не выявлено. Таким образом, жалобы больного, клинические проявления, данные эпидемиологического анамнеза, позволили заподозрить болезнь Лайма. Обследование проведено по стандартам ОМС, дополнительно рекомендовалось серологическое исследование крови — определение антител класса IgM и IgG к боррелиям в парных сыворотках и иммуночип. Лечение назначено по клиническим показаниям и проводилось доксициклином по 0,1 г 2 раза в сутки в течение 21 дня, десенсибилизирующими препаратами, пробиотиками. Результаты серологического обследования показали отсутствие диагностических титров антител обоих классов к боррелиям. Исследование крови методом иммуночипа выявило наличие антител класса IgM к двум антигенам OspC и p17 *B.garini*

iii, а при повторном исследовании — антител класса IgG к *B.garini*. Диагноз «болезнь Лайма, эритемная форма, острое течение легкой степени тяжести», установленный клинически, был также подтвержден лабораторными исследованиями. Лечение антибиотиком было продолжено до 28 дней. Осмотр пациента проводился каждую неделю в течение первого месяца. Эритема постепенно исчезла, паховые лимфоузлы уменьшились до нормальных величин. Через 1 месяц по окончании лечения в крови определялись антитела класса IgG, через 3 месяца отмечался низкий титр антител этого класса. Дальнейшее наблюдение пациента и исследования крови определены по плану диспансерного учета через 6, 12 и 24 месяца.

Заключение

Диагностика ИКБ проводится на основе эпидемиологических, клинических и лабораторных данных. Учитывается пребывание людей (посещение леса, парковых зон) в эндемичных районах по КБ с учетом времени года; факт присасывания клещей; развитие заболевания с признаками инфекционного процесса после присасывания клеща; клинические признаки ИКБ такие как МЭ, ХААД, синдром Баннварта.

Демонстрация клинического случая и анализ литературных данных показывают, что применение исключительно серологических методов (РНИФ и ИФА) лабораторной диагностики ИКБ не позволяет быстро и эффективно диагностировать и дифференцировать эти инфекции, поскольку антигены, включенные в состав используемых современных тест-систем, присущи обоим группам патогенов и, по всей видимости, стимулируют выработку перекрестно реагирующих антител. Ведущую роль в диагностике ИКБ должны играть молекулярно-генетические методы исследования и серология формата иммуночип [2, 7, 22, 23].

Ⓐ

Список литературы:

1. Ананьева Л.П. Лайм-боррелиоз или иксодовые клещевые боррелиозы. Ч. 1. Инфекции и антимикробная терапия. 2002; 4(2): 42-45.
2. Баранова А.А. и др. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. Руководство для практических врачей: В 2 кн. / Под общ. ред. А. А. Баранова, Н. Н. Володиной, Г. А. Самсыгиной. — М.: Литтера, 2007; 1087 с.
3. Богоярко В.Ю. и др. Исследование зараженности боррелиями таежных клещей на территории Новосибирского научного центра СО РАН. Паразитология. 2010; 44(6): 543-556.
4. Войцеховская И.В., Козлова И.В. и др. Известия Иркутского государственного университета 2014. Т. 8. Серия «Биология. Экология»: 56-65.
5. Густов А.В., Смирнов А.А. Актуальные нейроинфекции: Учебное пособие. 2-е изд. доп. и испр. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2011; 140 с.
6. Давиденков С.Н. Клинические особенности атипичной формы клещевого энцефалита. Клинич. медицина. 1952; 30(2): 19-24.

7. Денисова И.М., В. И. Кулакова В.И., Р. М. Хаитова Р.М. Клинические рекомендации, основанные на доказательной медицине: Пер. с англ. 2-е изд., испр. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002; 1248 с.
8. Кареткина Г.Н., Ющук Н.Д. Иксодовые клещевые боррелиозы. В кн: Лекции по инфекционным болезням. М. Медицина. 2007: 357–368.
9. Коренберг Э.И., Нефедова В.В. Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. Бином. М., 2010; 844.
10. Коренберг Э.И., Помелова В.Г., Осин Н.С. Природноочаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами. Москва. 2013; 464.
11. Коренберг Э.И., Ковалевский Ю.В., Кузнецова Р.И. и др. Выявление и первые результаты изучения болезни Лайма на северо-западе СССР. Мед. паразитология и паразитарные болезни. 1988; 1: 45–48.
12. Коренберг Э.И., Нефедова В.В., Горелова Н.Б. и др. Этиологическая структура южно-таежных сочетанных природных очагов иксодовых клещевых боррелиозов. Вестник РАМН. 2011; 10: 10–15.
13. Коротко Ю.С. и др. Пространственная и временная изменчивость зараженности клещей *Ixodes ricinus* и *Ixodes persulcatus* возбудителем болезни Лайма в Московской области. Паразитология. 2008; 42(6): 441–451.
14. Куимова И.В., Радионова О.А., Краснова Е.И. Клинические особенности иксодовых клещевых боррелиозов у детей. Леч. врач. 2014; 3: 65–68.
15. Лобзин Ю.В. и др. Иксодовые клещевые боррелиозы у детей и взрослых: методические рекомендации для врачей. СПб, 2010; 64 с.
16. Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Козлов С.С. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы). СПб.: Фолиант. 2000; 160 с.
17. Малов В.А., Горбаченко А.Н. Иксодовые клещевые боррелиозы (Лайм-боррелиоз). Леч. врач. 2004; 6: 48–51.
18. Малый В.П., Шепилева Н.В., Волобуева В.А., Гриненко В.А. Лайм-боррелиоз: современное состояние проблемы. Международный медицинский журнал. 2009; 1: 123–126.
19. Манзенюк, И.Н., Манзенюк, О.Ю. Клещевые боррелиозы (болезнь Лайма): пособие для врачей / ЗАО «Вектор-Бест». — Кольцово: Б. и. 2005; 85 с.
20. Оберт, А.С., Дроздов В.Н., Рудакова С.А. Иксодовые клещевые боррелиозы: Нозогеографические и медико-экологические аспекты. Новосибирск: Наука. 2001; 110 с.
21. Платонов А.Е., Карань Л.С., Гаранина С.Б. и др. Природно-очаговые инфекции в XXI веке в России. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2009; 2: 38–44.
22. Платонов А.Е., Карань Л.С., Колясникова Н.М. и др. Таксономическая позиция и генетическое разнообразие вида боррелий *Borrelia miyamotoi* — возбудителя «нового» иксодового клещевого боррелиоза. Молекулярная диагностика. 2010; 2: 250–256.
23. Платонов А.Е., Малеев В.В. и др. Применение метода «дерево решений» для построения алгоритма дифференциальной диагностики природно-очаговых инфекций. Тер. Архив. 2010; 11: 21–26.
24. Платонов А.Е., Малеев В.В., Карань Л.С. Боррелиозные возвратные лихорадки: забытые и новые. Тер. Архив. 2010; 11: 74–80.
25. Рудакова С.А., Оберт А.С., Дроздов В.Н. Иксодовые клещевые боррелиозы в Западной Сибири (этиология, эпидемиология, клиника, профилактика). Пособие для врачей. Омск, 2005; 42 с.
26. Сарксян Д.С., Малеев В.В., Платонов А.Е. Дифференциальная диагностика иксодового клещевого боррелиоза, вызванного *Borrelia miyamotoi*. Инфекционные болезни. 2012; 10(4): 41–44.
27. Сарксян Д.С., Малеев В.В., Платонов А.Е. и др. Клинико-функциональное состояние почек у больных иксодовым клещевым боррелиозом, вызванным *Borrelia miyamotoi*. Инфекционные болезни. 2013; 11(2): 21–25.
28. Сарксян, Д.С. Иксодовые клещевые боррелиозы — современное состояние проблемы. Инфекционные болезни. 2015; 13(2): 61–67.
29. Сарксян, Д.С., Платонов А.Е., Карань Л.С. Клинические особенности «нового» клещевого боррелиоза, вызванного *Borrelia miyamotoi*. Терапевтический архив. 2012; 84(11): 34–41.
30. Тетерин, В. Ю. и др. Гранулоцитарный анаплазмоз человека и микст-инфекция с иксодовым клещевым боррелиозом. Инфекционные болезни. 2012; 10(1): 21–27.
31. Фоменко и др. Выявление *Borrelia miyamotoi* в клещах *Ixodes persulcatus* на территории России. Паразитология. 2010; 44(3): 201–211.
32. Фоменко Н.В. Иксодовые и аргасовые клещевые боррелиозы. Инфекции, передаваемые клещами в Сибирском регионе. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2011. Вып. 30: 197–214.
33. Чеканова Т.А., Маркелова М.Л., Карань Л.С., Ушакова М.А., Пудова Е.А., Ромашкина А.С. и др. Новые возможности в серологической диагностике иксодовых клещевых боррелиозов с использованием иммуночипа. Клиническая лабораторная диагностика. 2013. № 12. С.51–55.
34. Шадрин С.Г., Ромаданова Т.В., Рябов В.И. Клещевой боррелиоз в Удмуртии. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2004; 5: 10–14.
35. Brouqui P. et al. Guidelines for the diagnosis of tick borne bacterial diseases in Europe. Clin. Microbiol. Infect. 2004; 10(12): 1108–1132.
36. Fukunaga M. Genetic and phenotypic analysis of *Borrelia miyamotoi* sp. nov., isolated from the ixodid tick *Ixodes persulcatus*, the vector for Lyme disease in Japan. Int. J. Syst. Bacteriol. 2005; 45(4): 804–810.
37. Fukunaga M., Koreki Y. The flagellin gene of *Borrelia miyamotoi* sp. nov. and its phylogenetic relationship among *Borrelia* species. FEMS Microbiol. Lett. 1995; 134(2–3): 255–258.
38. Halperin T., Orr N., Cohen R. et al. Detection of relapsing fever in human blood samples from Israel using PCR targeting the glycerophosphodiester phosphodiesterase (GlpQ) gene. Acta Trop 2006; 98: 189–195.
39. O'Connell S. et al. Epidemiology of European Lyme borreliosis. Zentbl. Bakteriolog. 1998; 287(3): 229–240;
40. Oschmann P., Kraiczky P. et al. Lyme Borreliosis and Tick-Borne Encephalitis. Bremen, 1999. Germany; 144 p.
41. Pcken R.N., Strle F., Ruzic-Sabljik E. et al. J. Invest. Dermatol. 1997; 108: 92–97.
42. Pechere J.-C. et al. Intercellular bacterial infections. Eds. Pechere J.-C., first edition. 1996; 187 p.
43. Platonov A.E., Karan L.S., Kolyasnikova N.M. Humans infected with the relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi*, Russia. Emerging Infection Dis. 2011; 17(10): 1816–1822.
44. Shapiro E.D., Gerber M.A. Lyme disease. Clin. Infect. Dis. 2000; 31: 533–542.
45. Stanek G., Wormser G.P., Gray J., Strle F. Lyme borreliosis. Lancet. 2012; 379: 461–473.
46. Steere A., Malawista S., Hardin A. et al. Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis. The enlarging clinical spectrum. Ann. Intern. Med. 1977; 86: 685–698.

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

Л.И. Дворецкий*¹, О.Ю. Карпова¹,
Е.Н. Александрова², С.Ю. Петрова²

¹ — ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

² — Госпиталь ветеранов войн № 3 ДЗ, г. Москва, Россия

АМИЛОИДОЗ СЕРДЦА У ПОЖИЛЫХ

L.I. Dvoretzky¹, O.Yu. Karpova¹, E.N. Alexandrova², S.Yu. Petrova²

¹ — I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

² — Hospital for war veterans № 3 The Department of Health, Moscow, Russia

AMYLOIDOSIS HEART IN ELDERLY

Резюме

Приводятся данные о частоте, клинических проявлениях, методах диагностики амилоидоза сердца при различных вариантах амилоидоза. Обсуждаются особенности течения амилоидоза сердца, подчеркиваются трудности диагностики и дифференциальной диагностики у пожилых. В качестве иллюстрации приводится описание клинического случая амилоидоза сердца у 83-летнего больного, основным проявлением которого была сердечная недостаточность.

Ключевые слова: амилоидоз, AL-амилоидоз, амилоидоз сердца, сердечная недостаточность.

Abstract

The data on the incidence, clinical presentation, diagnostic methods amyloidosis of the heart in different types of amyloidosis. The features of the current heart amyloidosis, highlights the difficulty of diagnosis and differential diagnosis in the elderly. As an illustration, describes a clinical case of amyloidosis of the heart in 83-year-old patient, the main manifestation of which was congestive heart failure.

Key words: amyloidosis, AL-amyloidosis, amyloidosis of the heart, heart failure.

AA — вторичный амилоидоз, AL — амилоидоз легких цепей, IAA — изолированный амилоидоз предсердий, SSA — сенильный системный амилоидоз, A — амилоидоз, АД — артериальное давление, АС — амилоидоз сердца, ГЭ — гематоксилин-эозин, ЗСН — застойная сердечная недостаточность, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография,

Термин амилоид был введен в 1834 году немецким ботаником Matthias Schleiden для обозначения восковидного крахмала (amylum-крахмал) в растениях. Со времени первых работ венского патолога Карла Рокитанского по амилоидозу, а позже и Рудольфа Вирхова учение об амилоидозе претерпело определенную эволюцию, обогатившись данными о типах амилоида, клинических особенностях при различных типах, диагностических возможностях. В настоящее время термином амилоидоз (А) обозначают группу наследственных или приобретенных заболеваний, связанных с внеклеточным отложением фибрилл нерастворимых белков, вызывающих тканевые структурные нарушения и органные дисфункции. Известно около 20 белковых предшественников, формирующих амилоид [1]. При этом основную массу амилоида (90%) составляет фибриллярный специфический белок, а 10% представлены неспецифическими белками и гликопротеинами (амилоидный Р-компонент). Характер поражения классифицируется согласно фибриллярному бел-

ку (тип амилоида) и клиническим проявлениям [2] (табл.1).

Каждый амилоидогенный белок может откладываться в сердце, но «амилоидное предпочтение» миокарда различно. Некоторые из типов амилоида редко поражают сердце, в то время как другие типы откладываются в миокарде практически постоянно, вызывая соответствующую клиническую симптоматику и определяя прогноз заболевания [3, 4, 5].

Эпидемиологию амилоидоза сердца (АС) и амилоидоза вообще установить довольно трудно из-за недиагностированных случаев заболевания.

На 10 симпозиуме по амилоиду и амилоидозу дефиниция амилоидоза сердца была представлена в следующей редакции: «Поражение сердца с наличием амилоидной инфильтрации (по данным биопсии) или утолщение стенки ЛЖ более 12 мм (по данным ЭхоКГ) при отсутствии артериальной гипертензии

*Контакты. E-mail: dvoretzki@mail.ru. Телефон: (916) 676-45-45

Таблица 1. Биохимическая классификация амилоидоза в зависимости от белка-предшественника. (ВОЗ, 1993)

Белок амилоида	Белок — предшественник		Клиническая форма амилоидоза (А)
AA	SAA		Вторичный А при хронических воспалительных заболеваниях. Периодическая болезнь
AL	легкие цепи IG		А при плазмоклеточных дискразиях: идиопатический, при множественной миеломе, при В-клеточных опухолях
ATTR	транстиретин (TTR)	мутация в гене, ответственном за синтез TTR	Семейные формы А
		Неизмененный	Системный старческий А
Aβ2M	β2M –микροглобулин		Диализный А
Aβ	β-протеин		Болезнь Альцгеймера
AIAPP	Амилин		Изолированный А островков Лангерганса (сахарный диабет II типа, инсулинома)
AANF	Предсердный натрийуретический фактор		Изолированный А предсердий
AGel	Гелсолин		Финская семейная амилоидная полинейропатия
AFib	Фибриноген		Амилоидная нефропатия
ACal	Прокальцитонин		При медулярном раке щитовидной железы
ACys	Цистатин		Наследственные кровоизлияния в мозг
AApoAI	Алипопротеин AI		Амилоидная полинейропатия
APrPSer	Прионовый белок		Болезнь Крейнцфельда-Якоба

или других причин гипертрофии ЛЖ и положительной окраски на амилоид некардиальных тканей (по данным биопсии) [6].

Поражение сердца с различной частотой может наблюдаться при разных вариантах амилоидоза:

- Амилоидоз легких цепей (AL- амилоидоз)
- Семейный амилоидоз
- Сенильный системный амилоидоз (SSA)
- Изолированный амилоидоз предсердий (IAA)
- Вторичный амилоидоз (AA- амилоидоз)

Уточнение типа амилоидоза имеет значение для оценки прогноза и выборе терапевтической тактики.

Изолированный амилоидоз предсердий

IAA является истинной локализованной формой амилоидоза. Амилоид образуется из белка-предшественника предсердного натрийуретического пептида и откладывается только в предсердии [7]. Частота IAA увеличивается с возрастом, достигая 95% у лиц в возрасте 80-90 лет [8, 9]. В отличие от старческого амилоидоза, IAA встречается чаще у старых женщин [8]. Диагностируется данный тип амилоидоза почти всегда на аутопсии из-за редкости прижизненной диагностики вследствие, главным образом, опасности эндомикардиальной биопсии (риск перфорации тонкой стенки предсердий). По некоторым данным, IAA вносит существенный вклад в развитии фибрилляции предсердий и нарушений внутрисердечной проводимости у больных пожилого и старческого возраста [10, 11].

AL-амилоидоз

В США ежегодная частота новых случаев AL- амилоидоза составляет от 1 500 до 2 500. AL-амилоидоз регистрируется приблизительно у 20% больных миеломной болезнью. При данном типе амилоидоза сердце вовлекается в патологический процесс довольно часто (до 60%), причем в большинстве случаев (69%) имеет место поражение других органов: почки (74%), печень (27%), периферическая нервная система (22%) [12]. Изолированное поражение сердца при AL-амилоидозе наблюдается менее чем в 5% случаев [13], причем прогноз при наличии амилоидоза сердца хуже по сравнению с некардиальной амилоидной патологией.

Семейный амилоидоз

АС может развиваться и при наследственных вариантах, при которых предшественниками амилоида являются мутантные транстиретин (семейные формы ATTR), аполипопротеин, фибриноген или джелсолин (финский наследственный амилоидоз). Наследуется обычно по аутосомно-доминантному типу, т.е. у потомка больного имеется 50% шанс наследовать заболевание. Известно много типов белковых нарушений (мутаций), но в большинстве случаев они редки. Однако 1 из 25 afro-американцев является носителем этой белковой аномалии, хотя амилоидоз развивается (обычно в возрасте 60-70 лет) не во всех случаях. Поражение сердца в большей или меньшей степени наблюдается в 59% семейных форм TTR — амилоидоза [14]. Изменения в сердце при джелсолиновом (финском наследственном) амилоидозе, как правило, ограничиваются проводящей системой [15].

Сенильный системный амилоидоз

Одна из форм АС, протекающего с медленным прогрессированием. Прижизненно диагностируется редко, так как в половине случаев он сочетается с ИБС, гипертонической болезнью, т. е. является проявлением полипатии у пожилых. Из-за малой

осведомленности врачей, кардиальная симптоматика приписывается вышеуказанной банальной патологии. Белком-предшественником, формирующим данный тип амилоидоза является Wild type TTR/prealbumine (wTTR) [16]. Отложение амилоида наблюдается преимущественно в сердце, что и определяет клиническую симптоматику заболевания. Возможна и внекардиальная депозиция амилоида (печень, селезенка, эндокринные органы), что клинически проявляется значительно реже, чем при поражении сердца. Заболевают почти всегда мужчины старше 65 лет [8]. По данным аутопсий, у 22-36% больных старше 80 лет в сердце выявляется отложение амилоида, количество которого, однако, недостаточно для развития сердечной недостаточности [17].

AA-амилоидоз (вторичный)

Встречается обычно при наличии амилоидогенных заболеваний (хронические нагноительные процессы, воспалительные заболевания кишечника, ревматоидный артрит и др.). Обычно поражаются почки, печень. Отложения амилоида в сердце обнаруживаются в 54% случаев, однако нарушения сердечной деятельности развиваются редко.

Клинические проявления АС

Амилоидные массы могут откладываться в различных структурах сердца: в миокарде предсердий, желудочков, в перикарде, створках клапанов и стенках коронарных артерий. Разнообразная локализация отложений патологического фибриллярного белка обуславливает «пеструю» многоликую клиническую картину АС. Массивная инфильтрация амилоидными массами миокарда желудочков обуславливает развитие рестриктивной кардиомиопатии. Отложения амилоидных масс между кардиомиоцитами и периваскулярно снижают эластичность сердечной мышцы и нарушают процессы расслабления, миокард становится очень плотным, ригидным («резиновый» миокард), ухудшается диастолическое наполнение желудочков и развивается дилатация предсердий. В клинической картине данного варианта АС преобладают симптомы хронической сердечной недостаточности, резистентной к лечению в большинстве случаев. У 23% больных недостаточность кровообращения — это первый признак заболевания, в последующем она быстро прогрессирует и является причиной смерти [18]. Отложение амилоида в интрамуральных ветвях коронарных артерий может стать причиной ишемии миокарда и привести к появлению ангинозных приступов, изредка — к развитию инфаркта миокарда. Амилоидная инфильтрация клапанных структур приводит к развитию порока сердца. Частые проявления амилоидного поражения сердца — различные нарушения сердечного ритма и проводимости, возникающие в результате отложения амилоида в разных отделах проводящей системы сердца. Поражение проводящей системы сердца может привести к возникновению аритмий, нару-

шений проводимости и внезапной сердечной смерти [19]. Одним из клинических проявлений АС и неблагоприятным прогностическим признаком являются синкопальные состояния, возникающие из-за неспособности ригидного миокарда увеличивать сердечный выброс при физической нагрузке, а также из-за возникающих тахикардий или выраженной брадикардии, сопутствующей нейропатии [20]. Возможно бессимптомное амилоидное поражение сердца, распознаваемое лишь при патологоанатомическом исследовании.

Диагностика АС

Ключевую роль в диагностике АС играет эхокардиография (ЭхоКГ). В типичных случаях амилоидная инфильтрация приводит к утолщению стенок желудочков. Обычно имеется концентрическое увеличение стенок, но иногда, на ранних стадиях, выявляется утолщение только межжелудочковой перегородки. Утолщение стенки ЛЖ недостаточно специфично для АС, так как это имеет место при артериальной гипертензии, гипертрофической кардиомиопатии и других кардиомиопатиях. Одновременное увеличение стенки ПЖ и, что особенно важно, снижение вольтажа зубцов на ЭКГ свидетельствуют больше в пользу инфильтративной кардиомиопатии, из которых наиболее обычной считается АС [21]. Повышенная эхогенность утолщенного желудочкового миокарда, по данным некоторых сообщений, обозначается как «гранулярный» или «звездный» вид [22, 23]. Однако это феномен может наблюдаться и при других случаях гипертрофии ЛЖ, поэтому его специфичность вероятно не очень высока.

Следует иметь в виду, что классические ЭхоКГ-признаки АС имеются лишь в далеко зашедшей стадии заболевания [24]. Наиболее полезной может быть комбинация показателей ЭхоКГ с ЭКГ и МРТ. На ЭКГ у больных АС обнаруживают снижение вольтажа комплекса QRS, признаки диффузного поражения миокарда (сглаженность или инверсия зубца Т во многих отведениях), аритмии и нарушения проводимости. Иногда отмечаются инфарктоподобные изменения. Характерным диагностическим признаком считается сочетание низкого вольтажа на ЭКГ и эхокардиографических признаков большой массы миокарда. При МРТ сердца регистрируют субэндокардиальное накопление гадолиния, которое имеет высокую чувствительность и специфичность, особенно для AL-амилоидоза [25].

Ни один из признаков не является специфичным и поэтому должен трактоваться в контексте клинической картины и данных других исследований. ЭхоКГ сама по себе не может подтвердить диагноз АС и тип амилоида [14]. Наличие нескольких ЭхоКГ-признаков повышает вероятность диагноза АС, особенно комбинация выраженного утолщения стенок недилатированного ЛЖ с признаками рестриктивного

наполнения, расширения обоих предсердий, утолщенных клапанов и перикардального выпота [26].

Для диагностики АС используют пробу с изотопом технеция ^{99m}Tc-пирофосфатом. Сцинтиграфия показывает значительное накопление радиоизотопа миокардом, пораженным транстиретиновым амилоидом и может оказаться превосходным неинвазивным методом выявления транстиретинового АС [27, 28]. По данным других исследований, сцинтиграфия миокарда с изотопом технеция ^{99m}Tc-DPD (дикарбоксипропандифосфонат) может использоваться для дифференциальной диагностики системного старческого амилоидоза с AL-амилоидозом, при котором накопление препарата в миокарде незначительно [29].

Решающую роль в диагностике АС играют данные морфологического исследования. При обнаружении конгофилии исследуемого материала необходимо его изучение в поляризованном свете. Для амилоида характерен эффект двойного лучепреломления. После этого желательна типирование амилоида. Косвенно определить тип фибриллярных отложений позволяют методы окраски щелочным гуанидином или перманганатом калия. Наиболее точным является иммуногистохимический метод с использованием моноклональных антител к белкам — предшественникам амилоида. Биопсию миокарда выполняют в случаях, когда есть подозрение на амилоидоз по данным неинвазивных тестов, но при проведении биопсии других тканей отложения амилоида не выявлены.

К признакам, позволяющим заподозрить АС относятся [30]:

- Наличие сердечной недостаточности при нормальной фракции выброса, отсутствие АГ, особенно у мужчин
- Артериальная гипотензия у больных с предшествующей гипертензией
- Признаки правожелудочковой сердечной недостаточности (гепатомегалия, асцит, отеки нижних конечностей)
- Двусторонний синдром карпального канала
- Плохая переносимость обычно используемых сердечно-сосудистых препаратов (дигоксин, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, β-блокаторы)
- Низкий вольтаж на ЭКГ, псевдоинфарктные (инфарктоподобные) ЭКГ-комплексы
- Утолщение межжелудочковой перегородки и «преломляемый миокард» (искрящиеся гранулы) при стандартной 2D (двухмерной) эхокардиографии
- Низкий вольтаж на ЭКГ и утолщение межжелудочковой перегородки при 2D (двухмерной) ЭхоКГ или МРТ (низкое соотношение вольтжажа к массе миокарда)
- Прогрессирующее снижение вольтжажа на протяжении времени

Среди всех кардиомиопатий (ишемическая, гипертрофическая, дилатационная), амилоидная кардиомиопатия представляет наибольшие трудности для диагностики данной патологии, поскольку диагноз может быть верифицирован только при морфологическом исследовании. Особые диагностические проблемы возникают у лиц пожилого и старческого возраста при наличии у них коморбидности, в частности столь распространенной ИБС в разнообразных ее проявлениях.

Клиническое наблюдение

Пациент П., 83 лет, поступил в терапевтическое отделение Госпиталя для ветеранов войн № 3 Департамента здравоохранения города Москвы (ГВВ № 3 ДЗМ) 29 апреля 2014 г. с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, отеки ног и мошонки. По данным анамнеза, наблюдался в поликлинике по поводу артериальной гипертензии, ИБС, постоянной формы мерцательной аритмии, хронического пиелонефрита, железодефицитной анемии. За полгода до госпитализации появились нарастающая одышка и отеки ног, АД снизилось до 120/80 мм рт. ст. без применения антигипертензивных препаратов. Лечение дигоксином и мочегонными (торасемид и спиронолактон) было неэффективным.

Состояние при поступлении средней тяжести. Кожные покровы и слизистые субиктеричны, цианоз лица, гиперпигментация кожи голеней. В проекции внутренней лодыжки правой голени трофическая язва диаметром 1 см с серозным отделяемым. Набухшие шейные вены. Отеки ног, передней брюшной стенки, поясницы, наружных половых органов. Периферические лимфоузлы не пальпировались. Щитовидная железа была не увеличена. Частота дыхательных движений 24 в минуту. Определялось (отмечалось) притупление перкуторного звука и ослабление дыхания ниже угла лопатки над обоими легкими. Тоны сердца приглушены, 1 тон на верхушке сердца ослаблен, акцент 2 тона на аорте. Ритм сердца неправильный, частота сердечных сокращений 78 в минуту, без дефицита пульса. АД 120/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, увеличен в объеме за счет асцита. Перкуторные размеры печени и селезенки были в пределах нормы. Почки не пальпировались, область их безболезненна. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

При лабораторном обследовании были выявлены анемия (гемоглобин 90-102 г/л), снижение уровня сывороточного железа (2,4 мкмоль/л), повышение СОЭ до 50 мм/час. В моче выявлялась постоянная протеинурия (0,054 — 0,185 г/л), микрогематурия, цилиндрурия. Рост микрофлоры при микробиологическом исследовании мочи не обнаружен. В биохимическом анализе крови отмечалось переходящее повышение уровня билирубина (при по-

ступлении — 28,1 мкмоль/л, в последующем — 14,6 мкмоль/л), снижение содержания альбумина (22–28 г/л), увеличение активности щелочной фосфатазы до 641 МЕ/л, гамма-глутамилтранспептидазы до 423 МЕ/л, повышение уровня мочевой кислоты — 575 мкмоль/л и креатинина — 190 мкмоль/л. Скорость клубочковой фильтрации, по результатам пробы Реберга, составила 25,7 мл/мин. Уровень холестерина и триглицеридов в пределах нормы. Коагулограмма без особенностей.

На ЭКГ при поступлении определялась фибрилляция предсердий с частотой желудочковых сокращений 60–100 в мин., снижение вольтажа комплекса QRS в стандартных и усиленных от конечностей отведениях.

При рентгенографии органов грудной клетки выявлено усиление и деформация легочного рисунка, уплотнение и малоструктурность корней легких, понижение воздушности легочной ткани с нечеткими и неровными контурами в проекции S9 — S10 левого легкого, левосторонний гидроторакс, умеренное расширение сердца, уплотнение аорты в области дуги.

При рентгенологическом исследовании желудка обнаружены недостаточность кардии, аксиальная скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, гастроэзофагеальный рефлюкс, признаки дистального рефлюкс-эзофагита, гастродуоденита, эюнита.

Ультразвуковое исследование органов позволило уточнить объем жидкости в плевральных полостях (справа — до 130 мл, слева — до 950 мл), размеры печени (правая доля увеличена до 167 мм), была обнаружена свободная жидкость в брюшной полости (около 1,5 л), диффузная неоднородность структуры печени, утолщение стенки желчного пузыря до 7 мм, умеренное расширение чашечек и лоханок обеих почек, очаговые изменения в щитовидной железе, неоднородная структура предстательной железы. Размеры поджелудочной железы, селезенки, щитовидной и предстательной желез были в норме.

ЭхоКГ: значительное увеличение размеров правых полостей сердца (правое предсердие 58×92 мм, приносящий тракт правого желудочка 47 мм) и левого предсердия (59×87 мм), утолщение стенок левого желудочка (задняя стенка 19 мм), правого желудочка (передняя стенка 7 мм) и межжелудочковой перегородки (19 мм), выраженная легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии 88 мм рт.ст.), фиброзные изменения клапанных и подклапанных структур аортального и митрального клапанов, трикуспидальная регургитация 3 степени, митральная регургитация 2 степени, легочная регургитация 1 степени, формирующийся стеноз аорталь-

ного клапана, наличие жидкости в полости перикарда (сепарация листков перикарда до 6 мм). Нарушения локальной сократимости выявлено не было. Обращали на себя внимание уменьшение размеров левого желудочка (КДР — 40 мм, КСР — 27 мм), низкий ударный (42 мл) и минутный (3,9 л/мин.) объемы при нормальной фракции выброса левого желудочка (62%).

30.04.2014 г. произведена левосторонняя плевральная пункция, эвакуировано 1060 мл жидкости. Анализ плевральной жидкости: белок — 8,9 г/л, проба Ривальта отрицательная, лейкоциты 140–150 в поле зрения (лимфоциты 60%, нейтрофилы 40%), роста микрофлоры не обнаружено. В последующем наблюдалось быстрое накопление жидкости в левой плевральной полости. От повторной пункции пациент отказался.

Клинические проявления заболевания были расценены как хроническая сердечная недостаточность IV ФК (NYHA), III стадии (кардиальный фиброз печени, анасарка), причиной которой явилась ИБС, атеросклеротический кардиосклероз на фоне гипертонической болезни III стадии, дегенеративный сенильный стеноз аортального клапана, постоянная фибрилляция предсердий. Очаговое (локальное) понижение прозрачности легочной ткани в левом легком в сочетании с повышением температуры тела и лейкоцитозом крови ($11,0 \times 10^9/\text{л}$) при поступлении свидетельствовали о развитии у пациента очаговой пневмонии.

Проводилось лечение диуретиками, сердечными гликозидами, ингибиторами АПФ, препаратами железа (наличие гипохромной анемии), на протяжении 5 дней пациент получал антибактериальную терапию цефтриаксоном. На фоне лечения у пациента повысилась толерантность к физическим нагрузкам, уменьшилась выраженность периферических отеков, нормализовалась температура тела, количество лейкоцитов в крови, исчезла инфильтрация легочной ткани, по данным контрольного рентгенологического исследования, однако сохранялась жидкость в левой плевральной полости. 30.05.2014 г. пациент был выписан для продолжения лечения в амбулаторных условиях.

В связи с прогрессированием сердечной недостаточности пациент был вновь госпитализирован в ГВВ № 3 ДЗ г. Москвы 29 сентября 2014 г. При обследовании пациента обращали внимание на себя внимание выраженный отечный синдром с трофическими расстройствами кожи ног, наличие жидкости в полостях, анасарка с трофическими изменениями кожи ног, цианоз, набухание шейных вен.

В анализах крови сохранялись анемия (гемоглобин 90–115 г/л) и увеличение СОЭ до 51 мм/час. Показа-

тели липидного обмена были не изменены. Выявлены гипоальбуминемия, увеличение тиреотропного гормона с 3 МЕ/мл 30.04.2014 г. до 40 МЕ/мл при одновременном снижении свободного T_4 (5 пмоль/л) 30.09.2014 г.

При исследовании плевральной жидкости (пункция выполнена 03.10.2014 г.) атипичных клеток не найдено, роста микрофлоры не обнаружено, жидкость соответствовала геморрагическому транссудату.

На ЭКГ по-прежнему регистрировались фибрилляция предсердий, редкая желудочковая экстрасистолия, низкий вольтаж комплекса QRS в стандартных и усиленных от конечностей отведениях.

При ультразвуковом исследовании сердца 11.10.2014 г. в сравнении с данными от 13.05.2014 г. отмечено лишь некоторое увеличение размеров левого желудочка (КДР увеличился с 40 до 45 мм, КСР — с 27 до 32 мм) и нарушение его сократимости (ФВ снизилась с 62% до 55%, ударный объем 51 мл).

Представление о больном не изменилось: тяжесть его состояния обусловлена хронической сердечной недостаточностью, кардиальным фиброзом печени и хронической почечной недостаточностью. Причина ХСН — ИБС, атеросклеротический кардиосклероз на фоне гипертонической болезни. Лечение было направлено на коррекцию водного и белкового обмена, гипотиреоза, на улучшение метаболических процессов в миокарде и нормализацию частоты желудочковых сокращений.

Несмотря на массивную диуретическую терапию (суточная доза фуросемида достигала 500 мг в сутки), повторное введение альбумина, лечение гипотиреоза, сохранялся выраженный отечный синдром, быстро рецидивировал гидроторакс после плевральной пункции, развилась гипостатическая пневмония в нижних долях обоих легких, усугубилась дыхательная недостаточность, выросла почечная недостаточность. 12.11.2014 г. (44-е сутки пребывания в Госпитале) развилась брадикардия, перешедшая в асистолию, апноэ. Констатирована смерть пациента.

Заключительный клинический диагноз:

Основное заболевание: Ишемическая болезнь сердца. Атеросклеротический кардиосклероз. Атеросклероз аорты, коронарных артерий. Дегенеративный сенильный стеноз аортального клапана.

Фоновое заболевание: Гипертоническая болезнь III стадии, 2 степени, **Осложнения основного заболевания:** Хроническая сердечная недостаточность III стадии, IV ФК. Периферические отеки, двусторонний гидроторакс, гидроперикард. Пункция левой плевральной полости 03.10.2014 г., 05.11.2014 г. Кардиальный фиброз печени, гипостатический дерматит голеней. Постоянная мер-

цательная аритмия, желудочковая экстрасистолия. Синдром полиорганной недостаточности: легочно-сердечная недостаточность, прогрессирующая почечная недостаточность. Реанимационные мероприятия 12.11.2014 г.

Сопутствующие заболевания: Хронический пиелонефрит, ремиссия. Хроническая почечная недостаточность II стадии, хроническая болезнь почек IV стадия. Узловой зоб 1 степени, впервые выявленный первичный гипотиреоз. Железодефицитная анемия.

Протокол вскрытия № 877 от 12.11.14. (ГБУЗ ГВБ № 3 ДЗМ)

Головной мозг. Отёк и гиперемия мягкой мозговой оболочки; уплощение поверхности больших полушарий; отёк вещества головного мозга; слабо выраженное атеросклеротическое поражение артерий основания мозга; признаки дислокации ствола.

Внутренний осмотр. В плевральных полостях примерно по 1 500 мл бесцветной прозрачной жидкости, плевра синюшная, гладкая; в полости брюшины — прозрачная жидкость более 5 000 мл, брюшина блестящая. В сердечной сумке около 100 мл желтоватой прозрачной жидкости.

Органы дыхания. В просвете бронхов розоватая пенная жидкость. Лёгкие воздушные, однородные, тестоватой консистенции, на разрезе буро-красного цвета, с сетчатым рисунком сероватой плотной ткани; с поверхности разреза обильно стекает розовая пенная жидкость.

Сердце массой 710 г, размерами 15×16×8 см, шаровидной формы, плотное, миокард ригидный, полости желудочков не расширены, предсердия расширены незначительно. Эндокард пристеночный гладкий, с тусклой желтоватой исчерченностью. Эндокард клапанный — тонкий, прозрачный. Коронарные артерии эластичные, просветы их относительно широкие, интима с желтоватыми плотными бляшками, неравномерно суживающими просвет, местами до 30%, площадь поражения интимы до 25%. Толщина левого желудочка 1,9 см, правого 0,4 см. Миокард на разрезах коричневого цвета с мелкими белесоватыми рубчиками и сальным блеском поверхности разрезов.

Почки по 180 г, плотные, мелкозернистые, на разрезе границы слоёв чёткие, кора красновато-сероватая, пирамидки серо-синюшные, слизистая беловатая, блестящая.

Печень массой 1940 г, плотно-эластичная, с мелкобугристой поверхностью, на разрезе ткань влажная, полнокровная, мелкоузлового строения, красноватобурого цвета с мускатным рисунком.

Микроскопическое исследование

Миокард. Во всех исследуемых препаратах по всем полям зрения отмечается дезорганизация строения миокарда за счёт диффузно-очаговых интерстициальных фибриллярных отложений аморфных зо-

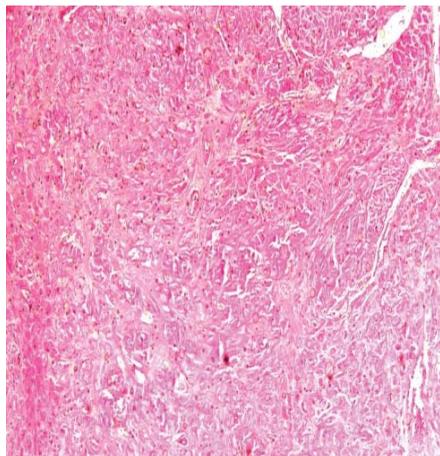


Рисунок 1. Гистологическая картина миокарда. Окраска ГЭ. Увеличение $\times 10$. 1000×750 px

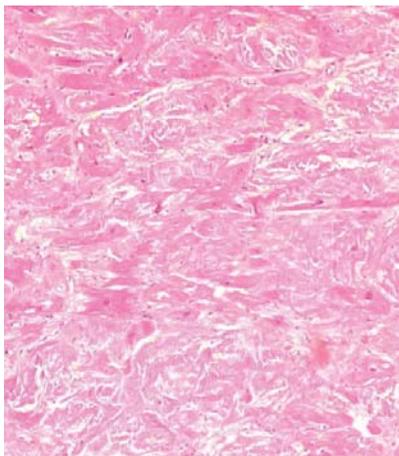
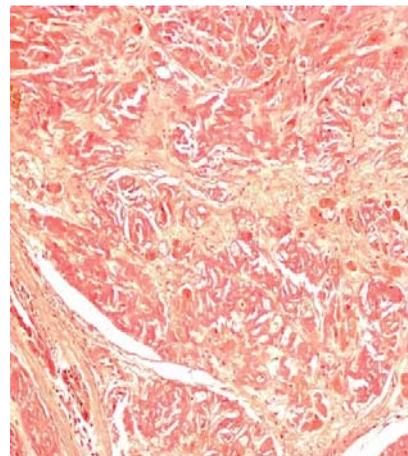


Рисунок 2. Отложение амилоида в миокарде. Окраска ГЭ/Конго-рот. Увеличение $\times 20$. 1000×750 px



зинофильных масс, между которыми замурованы группы дистрофически изменённых, местами фрагментированных, кардиомиоцитов (рис. 1, 2). Применено окрашивание гематоксилином-эозином (ГЭ) и конго-рот. При микроскопии окрашенных конго-красным препаратов в поляризованном свете отмечено двойное лучепреломление: амилоид изменял красный цвет окраски на яблочно-зеленое свечение.

При типировании амилоида со щелочным гуанидином (проф. В.А. Варшавский) окраска сохраняется через 2 часа, что свидетельствовало об AL — амилоидозе.

Таким образом, у больного с тяжелой застойной сердечной недостаточностью, расценивавшейся как проявление ИБС (атеросклеротического кардиосклероза), выявлен АС, который, по данным специального исследования, был квалифицирован как AL-амилоидоз.

В приведенном наблюдении заслуживают внимания и представляют интерес несколько вопросов:

- возможность коморбидности АС с ИБС и вклад последней в развитие и течение ЗСН у данного пациента
- особенности клинического течения заболевания, данных дополнительных (инструментальных методов исследования) и возможность диагностики (подозрения) на наличие неишемической, в частности амилоидной кардиомиопатии в данном случае
- особенности AL-амилоидоза у наблюдаемого больного

По данным патологоанатомического исследования, у больного отсутствовали гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий (30%), а также рубцовые изменения миокарда, которые могли бы свидетельствовать о перенесенном инфаркте мио-

карда. В то же время гистологическая картина миокарда характеризовалась наличием распространенных диффузно-очаговых, бесструктурных, местами глыбчатых отложений эозинофильных масс в стро-ме, гипертрофированными, дистрофически изменёнными, местами фрагментированными кардиомиоцитами. Данные гистологического исследования свидетельствуют о преобладании инфильтративных изменений в миокарде за счет отложений амилоида, что было доказано с помощью метода специальной окраски на амилоид (конго-рот). Имеющиеся признаки гипертрофии миокарда (масса сердца 700 г, толщина стенки левого и правого желудочков) скорее могли быть проявлением амилоидной инфильтрации. Многими исследователями термин «концентрическая гипертрофия миокарда» при наличии АС признается некорректным, поскольку в основе процесса лежит отложение амилоида, а не гипертрофия миоцитов [31, 32]. Хотя убедительных морфологических данных в пользу ИБС, по крайней мере, преобладания (отсутствие рубцовых изменений в миокарде), не было получено, вопрос о возможном сочетании АС и ИБС и вкладе последней в развитие и течение ЗСН не может быть решен однозначно.

После верификации АС на секции и до проведения типирования амилоида перед патологоанатомом возникла проблема, касающаяся диагностической рубрики амилоидоза. С учетом отсутствия амилоидогенного заболевания (хронический нагноительный процесс, опухоль, ревматоидный артрит и др.) и поражения других органов было очевидно, что имел место первичный амилоидоз. Наличие АС позволяло обсуждать изолированный амилоидоз предсердий, AL-амилоидоз с поражением сердца и сенильный системный амилоидоз (ССА) с учетом возраста больного. Массивные отложения амилоида в миокарде желудочков исключали изолированный амилоидоз предсердий.

Таблица 2. Основные признаки у больных с поражением сердца при старческом амилоидозе и AL-амилоидозе [8]

Признаки	Системный старческий амилоидоз (18)	AL-амилоидоз с поражением сердца (18)
Пол (муж)	18	11
Возраст (лет)	73	57
Протеинурия (менее 1 г/сутки)	Отсутствует	6 (33%)
Толщина МЖП (мм)	17,8	14,3
Толщина ЗСЛЖ (мм)	17,9	15,3
Сердечная недостаточность	Менее выраженная	Более выраженная
Некардиальные поражения	Отсутствуют	Макроглоссия Полинейропатия
Продолжительность жизни (мес.)	75	41

В таблице 2 представлены данные одного из исследований, посвященных особенностям поражения сердца у 18 больных старческим амилоидозом и 18 пациентов с AL-амилоидозом [8].

Обращает внимание, что, в отличие от AL-амилоидоза, у больных с сенильным системным амилоидозом отмечается поражение преимущественно мужчин более позднего возраста, отсутствуют внекардиальные амилоидные депозиты, имеется большая толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка (по данным ЭхоКГ), менее выраженная сердечная недостаточность и большая продолжительность жизни пациентов. Если ориентироваться на данные в таблице 2, то в пользу ССА говорили мужской пол, возраст больного (83 г), отсутствие внекардиальных поражений, толщина межжелудочковой перегородки (19 мм) и стенки левого желудочка (19 мм). С другой стороны, расовая принадлежность пациента и регион проживания делают маловероятным ССА, а меньшая продолжительность заболевания и выраженная сердечная недостаточность свидетельствовали больше в пользу AL-амилоидоза. Однако решающим оказался результат типирования амилоида (уточнение биохимического варианта амилоидоза). По заключению профессора кафедры патологической анатомии Первого МГМУ им И.М. Сеченова В.А. Варшавского, «после обработки препаратов щелочным гуанидином окраска амилоидных масс сохранялась через 2 часа, что характерно для AL-амилоидоза». Повторное исследование тканей почки и печени с окраской конго рот амилоида не обнаружило. Следует подчеркнуть, что изолированное поражение сердца при данном варианте амилоидоза наблюдается менее чем в 5% случаев [13]. Трансформация такого варианта в системную форму AL-амилоидоза не характерна. С учетом этого обсуждаемый случай AL-амилоидоза с изолированным

поражением сердца может рассматриваться как особенность данного варианта АС у описанного больного.

А

Список литературы:

1. Rapezzi C., Quarta C.C., Riva L. et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: A clinical overview. *Nat. Rev. Cardiol.* 2010; 7: 398–408.
2. Westermark P., Benson M.D., Buxbaum J.N. et al. Amyloid: Toward terminology clarification. Report from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid.* 2005; 12: 1–4.
3. Falk R.H., Dubrey S.W. Amyloid heart disease. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2010; 52: 347–361.
4. Buxbaum J., Alexander A., Koziol J. et al. Significance of the amyloidogenic transthyretin Val 122 Ile allele in African-Americans in the Arteriosclerosis Risk in Communities (ARIC) and Cardiovascular Health (CHS) Studies. *Am. Heart J.* 2010; 159: 864–870.
5. Jacobson D., Tague C., Schwartzbard A. et al. Relation of clinical, echocardiographic and electrocardiographic features of cardiac amyloidosis to the presence of the transthyretin V122I allele in older African-American men. *Am. J. Cardiol.* 2011; 108: 440–444.
6. Gertz M.A., Comenzo R., Falk R.H. et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis. *American Journal of Hematology.* 2005; 79: 319–328.
7. Dubrey, S.W., Hawkins, P.N., Falk, R.H. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart.* 2011; 97: 75–84.
8. Ng B., Connors L.H., Davidoff R. et al, Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain-associated amyloidosis. *Archives of Internal Medicine.* 2005; 165: 1425–1429.
9. Steiner I. The prevalence of isolated atrial amyloid. *The Journal of Pathology.* 1987; 153: 395–398.
10. Rocken C., Peters B., Juenemann G. et al. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation.* 2002; 106: 2091–2097.
11. Goette A., Rocken C. Atrial amyloidosis and atrial fibrillation: a gender-dependent arrhythmogenic substrate?. *European Heart Journal.* 2004; 25: 1185–1186.
12. Obici L., Perfetti V., Palladini G. et al, Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2005; 1753: 11–22
13. Dubrey S.W., Cha K., Anderson J. et al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians.* 1998; 91: 141–157.
14. Falk R.H. Diagnosis and management of the cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2005; 112: 2047–2060.
15. Tanskanen M., Kiuru-Enari S., Tienari P. et al. Senile systemic amyloidosis, cerebral amyloid angiopathy, and dementia in a very old Finnish population. *Amyloid.* 2006; 13: 164–169.
16. Westermark, P., Sletten, K., Johansson, B. et al, Fibril in senile systemic amyloidosis is derived from normal transthyretin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1990; 87: 2843–2845.
17. Cornwell, G.G., Murdoch, W.L., Kyle, R.A. et al, Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. A clinicopathologic correlation. *American Journal of Medicine.* 1983; 75: 618–623.

18. Obici L., Perfetti V., Palladini G. et al. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochim. Biophys. Acta.* 2005; 1753 (1): 11–22.
19. Allen L., Doherty C.C. Sudden death in a patient with amyloidosis of the cardiac conduction system. *Brit. Heart J.* 1984; 51: 233–236.
20. Сторожаков Г.И. Поражение сердца при амилоидозе. *Сердечная Недостаточность.* 2008; 9 (5): 250–256.
21. Carroll J.D., Gaasch W.H., McAdam K.P. Amyloid cardiomyopathy: characterization by a distinctive voltage/mass relation. *The American Journal of Cardiology.* 1982; 49: 9–13.
22. Child J.S., Levisman J.A., Abbasi A.S. et al. Echocardiographic manifestations of infiltrative cardiomyopathy — a report of seven cases due to amyloid. *Chest.* 1976; 70: 726–731.
23. Bhandari A.K., Nanda N.C. Myocardial texture characterization by two-dimensional echocardiography. *The American Journal of Cardiology.* 1983; 51: 817–825.
24. Selvanayagam J.B., Hawkins P.N., Paul B. et al. Evaluation and management of the cardiac amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology.* 2007; 50: 2101–2110.
25. Perugini E., Rapezzi C., Piva T. et al. Non-invasive evaluation of the myocardial substrate of cardiac amyloidosis by gadolinium cardiac magnetic resonance. *Heart.* 2006; 92: 343–349.
26. Eriksson P., Backman C., Eriksson A. et al. Differentiation of cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy. A comparison of familial amyloidosis with polyneuropathy and hypertrophic cardiomyopathy by electrocardiography and echocardiography. *Acta Medica Scandinavica.* 1987; 221: 39–46.
27. Perugini E., Guidalotti P.L., Salvi F. et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *Journal of the American College of Cardiology.* 2005; 46: 1076–1084.
28. Rossi P., Tessonier L., Frances Y. et al. 99mTc DPD is the preferential bone tracer for diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Clinical Nuclear Medicine.* 2012; 37: 209–210.
29. de Haro-del Moral F.J., Sánchez-Lajusticia A., Gómez-Bueno M. et al. Role of cardiac scintigraphy with 99mTc-DPD in the differentiation of cardiac amyloidosis subtype. *Revista Espanola de Cardiologia.* 2012; 65: 440–446.
30. Dharmarajan K., Maurer M.S. Transthyretin Cardiac Amyloidosis in Older North Americans. *JAGS.* 2012; 60: 765–774.
31. Nishikawa H., Nishiyama, S., Nishimura, S. et al. Echocardiographic findings in nine patients with cardiac amyloidosis: their correlation with necropsy findings. *Journal of Cardiology.* 1988; 18: 121–133.
32. Rahman J.E., Helou, E.F., Gelzer-Bell, R. et al. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology.* 2004; 43: 410–415.

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

ПСЕВДОИНФАРКТ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР У ПАЦИЕНТОВ С AL-АМИЛОИДОЗОМ СЕРДЦА.

J. Cardiol. 2015 Dec 10. pii: S0914-5087(15)00370-6. doi: 10.1016/j.jcc.2015.11.004. [Epub ahead of print]

CLINICAL CORRELATES AND PROGNOSTIC VALUES OF PSEUDOINFARCTION IN CARDIAC LIGHT-CHAIN AMYLOIDOSIS.

Zhao L.Li.J., Tian Z., Fang Q.

Введение: псевдоинфаркт — одна из самых частых находок на ЭКГ у пациентов с AL-амилоидозом сердца. Целью данного исследования явилась оценка прогностической значимости «псевдоинфаркта» и соответствия ЭКГ-изменений клинической картине у пациентов с AL-амилоидоза сердца.

Материалы и методы: в период 2010–2014 годов в исследование было включено 110 пациентов с установленным диагнозом AL-амилоидоза сердца и без анамнеза ишемической болезни сердца. Пациенты были разделены на две группы: группа №1 (n=40) с признаками псевдоинфаркта на ЭКГ, группа №2 (n=70) без признаков инфаркта на ЭКГ. Всем пациентам было проведено клиническое обследование, ЭХОКГ, лабораторные анализы.

Результаты: у пациентов с псевдоинфарктом были выявлены более высокие NT-pro-BNP — 9131 пг/мл по сравнению с пациентами без псевдоинфаркта — 4644 пг/мл, $p=0,02$. У пациентов с псевдоинфарктом по сравнению с пациентами без псевдоинфаркта были выявлены большие размеры ЛП (44 по сравнению с 41 мм, $p=0,03$), более выраженная гипертрофия ЛЖ (межжелудочковая перегородка — 14 и 13 мм, $p=0,005$; задняя стенка ЛЖ 14 и 13 мм, $p=0,01$ соответственно), более низкая ФВ (50 по сравнению с 58%, $p=0,013$). Также псевдоинфаркт был ассоциирован с низким вольтажом на ЭКГ (70% против 38,6%, $p=0,002$), смещение переходной зоны влево (78,4% против 43,9%, $p=0,001$), меньший индекс Соколова-Лайона (13 мм против 9 мм, $p<0,001$) и меньшее отношение вольтаж/масса миокарда (0,521 против 0,442, $p=0,028$). Период наблюдения составил 39 месяцев. Было выявлено, что продолжительность жизни в группе пациентов с псевдоинфарктом составила 4 месяца, тогда как в группе без псевдоинфаркта — 17 месяцев, $p<0,001$. Многофакторный анализ показал, что функциональный класс ХСН и псевдоинфаркт являются единственными независимыми факторами риска смерти пациентов с AL — амилоидозом сердца (отношение рисков 3,16 против 1,9 соответственно).

Заключение: выявление у пациента псевдоинфаркта на ЭКГ является плохим прогностическим фактором у пациентов с AL — амилоидозом сердца.

О.Ш. Ойноткинова*¹, А.В. Есипов¹, М.Б. Паценко¹, Д.А. Мироненко¹,
А.В. Тыщук²

¹ — ФГБУ «З Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Минобороны России, г. Красноярск, Россия

² — Венский медицинский университет, факультет общей медицины, г. Вена, Австрия

ИЗ ИСТОРИИ ОСТРЫХ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНЫХ ОККЛЮЗИЙ (ЭПОХА НОВОГО ВРЕМЕНИ¹).

Часть I

O.Sh. Oynotkinova*¹, A.V. Esipov¹, M.D. Pacenko¹, D.A. Mironenko¹, A. Tyschuk²

¹ — FSI «З Central Military Clinical Hospital A.A. Vishnevsky» the Defense Ministry of Russia, Krasnogorsk, Russia

² — Medical University of Vienna

FROM THE HISTORY OF ACUTE MESENTERIC OCCLUSION (THE EPOCH OF NEW TIME). Part I

Резюме

Острые мезентериальные окклюзии и инфаркт кишечника были описаны в середине XIX века. Несмотря на достижения современной медицины, острая мезентериальная ишемия остается одной из самых тяжелых патологий в экстренной хирургии. В настоящем обзоре литературы освещены исторические периоды нового времени, в рамках которых сосредоточены исследования, касающиеся определенных аспектов острых нарушений мезентериального кровообращения, во многом сформировавших наше современное представление о данном заболевании.

Ключевые слова: острая абдоминальная ишемия, острые мезентериальные окклюзии, хроническая абдоминальная ишемия, неокклюзивная мезентериальная ишемия, тромбоз брыжеечных артерий, эмболия брыжеечных артерий, тромбоз брыжеечных вен, инфаркт кишечника.

Abstract

Acute mesenteric occlusions and acute bowel infarction were described in the middle of the nineteenth century. In spite of the achievements of modern medicine acute mesenteric ischemia is still one of the most dangerous pathologies in emergency surgery. This survey covers the historical periods of research of certain aspects of acute infarction of mesenteric circulation, which shaped our modern perception of this disease.

Key words: acute abdominal ischemia, acute mesenteric occlusion, chronic abdominal ischemia, non-occlusive mesenteric ischemia, mesenteric arterial thrombosis, acute mesenteric embolism, mesenteric venous thrombosis, acute bowel infarction.

БА — брюшная аорта, ВБА — верхняя брыжеечная артерия, ВБВ — верхняя брыжеечная вена, НБА — нижняя брыжеечная артерия, ОАИ — острая абдоминальная ишемия, ЧС — чревной ствол

На рубеже XX–XXI столетий в России и других странах Европы и Америки отмечен неуклонный рост сосудистых заболеваний. Особое место в клинической практике хирурга занимают острые нарушения мезентериального кровообращения, являющиеся непосредственной причиной инфаркта кишечника — одной из наиболее тяжелых драм хирургии живота. В настоящее время известно, что острая абдоминальная ишемия (ОАИ) возникает при окклюзивных нарушениях висцерального кровотока вследствие артериального тромбоза и эмболии, венозного тромбоза, а также неокклюзивных нарушениях висцерального

кровотока на фоне заболеваний и патологических состояний, приводящих к снижению сердечного выброса. В ряде ситуаций, прежде всего в случае артериального тромбоза висцеральных сосудов, ОАИ может рассматриваться как осложнение хронической абдоминальной ишемии.

Анализ литературных источников нового времени, посвященных абдоминальной патологии, обусловленной острой окклюзией мезентериальных сосудов, позволяет выделить три периода, в рамках которых сосредоточены исследования, касающиеся опреде-

*Контакты. E-mail: olga-oynotkinova@yandex.ru. Телефон: (915) 252-71-77

¹ Новое время (новая история) — период всемирной истории, находящийся между средневековьем и новейшей историей 1492–1918 г. г.

ленных аспектов данного заболевания. Это период формирования естественнонаучных представлений о мезентериальном кровообращении, период клинико-патологоанатомических и экспериментальных исследований, а также период разработки методов диагностики и лечения.

История изучения сосудистой патологии органов пищеварения восходит к первой половине XVI столетия. Первое упоминание об облитерации мезентериальных сосудов встречается в книге итальянского патологоанатома А. Benivieni «De abditiis nonnullis ac mirandis morborum et sanationum causis», опубликованной в 1507 г. [25]. Уже в середине XVII столетия сложилось четкое представление об анатомии мезентериального кровотока. Большая заслуга в этом принадлежит выдающемуся швейцарскому анатому и физиологу А. Haller, который в трудах «Icones anatomicae» (1756) убедительно показал наличие анастомозов между чревной и верхней брыжеечной артериями, а также что артериальное кровоснабжение толстой кишки осуществляется посредством ветвей верхней и нижней брыжеечных артерий, а соединение обеих артерий образует «anastomosis magna»². Прогрессивные идеи ряда ученых XVI–XVII столетий о взаимосвязи клинических признаков болезни с посмертными изменениями получили свое развитие в исследованиях талантливого анатома G.B. Morgagni³. Опубликованный им труд «De sedibus, et causis morborum per anatomen indagatis» (1761) (рис. 1), включавший материалы 700 аутопсий, считался революционным для своего времени. В нем, в частности, приводилось сделанное в 1707 г. наблюдение 42-летней женщины, умершей после долгих, изнурительных страданий. Вскрытие показало изменения, характерные для геморрагического инфаркта тонкой кишки вследствие тромботической окклюзии верхней брыжеечной артерии (ВБА) [18].

Этот период характеризуется глубоким изучением сердечно-сосудистой патологии. В середине XVIII столетия, в трудах А. Haller «Opuscula pathologica» (1755) [18] (рис. 2) и G.B. Morgagni «Epistolae anatomicae» (1762) [17], а в начале XIX века J. Hodgson (1819), атеромы рассматривались как патологические изменения интимы стенозированных артерий. Наблюдения J. Cruveilhier (1830) и С. Rokitansky (1836) свидетельствовали о возможности атероматозных изменений сосудов брыжейки [1, 25]. К середине XIX века данные состояния стали расценивать

² Albrecht von Haller (1708–1777) назвал эту коллатераль «Arcus Riolani» в честь парижского анатома Jean Riolan младшего (1580–1657), ранее ее описавшего в трактате «Anthropographia et osteologia» в 1626 г. [3, 18].

³ Профессор Падуанского университета Giovanni Battista Morgagni (1682–1771) считается основателем современной патологической анатомии и автором первой научной классификации болезней.

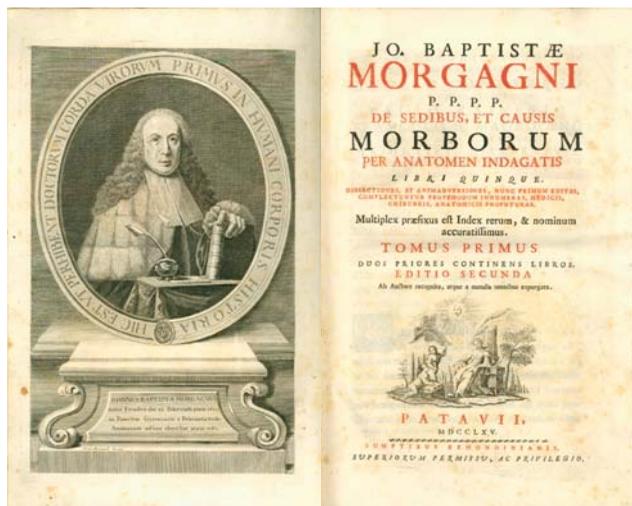


Рисунок 1. Giovanni Battista Morgagni (1682–1771) и титульный лист книги «De sedibus, et causis morborum per anatomen indagatis», 2-е издание, 1765 г.

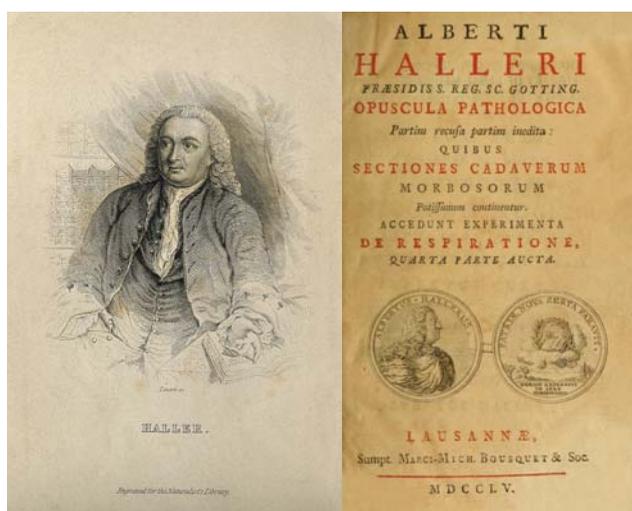


Рисунок 2. Albrecht von Haller (1708–1777) и титульный лист книги «Opuscula pathologica», опубликованной в 1755 г.

как общее заболевание артерий — артериосклероз⁴, имеющее своим исходом фиброзное уплотнение и утолщение сосудистой стенки.

В это же время формируются и научные теории происхождения аневризм, хотя первые упоминания о них относятся еще к XVI–XVII столетиям. Так, аневризма брюшной аорты (БА) описана А. Vesalius в 1557 г. [2], брыжеечных артерий — F. Ruysch в

⁴ Французский патологоанатом Jean Lobstein (1777–1835) предложил термин «артериосклероз» в 1835 г. Название «атеросклероз» ввел немецкий патологоанатом Felix Jacob Marchand (1846–1928) в 1904 г., как более соответствующее сущности изменений в стенках артерий. В настоящее время термин «артериосклероз» или «артериокальциноз Менкеберга» обозначает форму склеротического поражения средней оболочки артерий, где вместо холестерина накапливаются соли кальция.

1665 г. [5]. Патология сердца также находит глубокое понимание только в первой половине XIX века, когда в отдельные нозологические формы были выделены ревматизм (болезнь Сокольского — Буйо) и инфекционный эндокардит.

Период клинико-патологоанатомического изучения острых мезентериальных окклюзий начинается с середины XIX столетия. Началом его можно считать сообщение Desprez (1834)⁵, сделанное на заседании Парижского анатомического общества. В нем говорилось о случае кишечной гангрены вследствие облитерации ВБА у женщины, перед смертью страдавшей упорными запорами, тем самым подтверждалась связь клинических проявлений заболевания и патоморфологических изменений кишечника *post mortem*.

Неоценимый вклад в изучение сосудистой патологии в целом и органов пищеварения в частности внес выдающийся немецкий ученый R. Virchow (рис. 3).

Как патологоанатом, и в особенности гистолог, он впервые, в том числе экспериментально, установил гистолого-физиологическую сущность эмболии⁶ и тромбоза. Выдвинутые им тромбоэмболическая теория и теория клеточной пролиферации в контексте атерогенеза как хронического воспаления сосудов⁷ во многом определили дальнейшее развитие медицины того времени, а по некоторым позициям эти теории актуальны и в настоящее время. В сборнике трактатов по научной медицине, изданном в 1856 г., R. Virchow сформулировал причины (патогенетические факторы) тромбообразования: травма сосудистой стенки, снижение скорости кровотока, повышение свертываемости крови, известные также как триада Вирхова. В сборнике подробно описаны три случая эмболии ВБА, наблюдаемых автором в период 1845–1852 г. г., и показана причинно-следственная связь между внезапным закрытием брыжеечной артерии и гангреной кишечника.

Дальнейшее развитие теория тромбообразования получала в исследованиях J. Cohnheim (1872) — ученика и последователя Вирхова. По его теории, инфаркт возникает при закупорке «концевой» артерии, вследствие чего прекращается питание участка ткани, и наступает некроз. Конечными назывались артерии, которые перед местом их перехода в капилляры не имеют ответвлений или сообщений (ана-

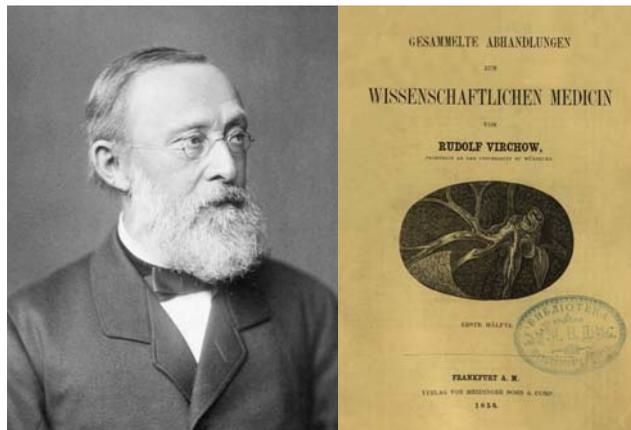


Рисунок 3. Rudolf Ludwig Karl Virchow (1821–1902) и титульный лист «Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin», изданном в 1856 г.

стомозов) с другими артериями. В основе тромбообразования, по его мнению, лежит дефект эндотелия, возникающий вследствие повреждения, плохого кровоснабжения сосудистой стенки или компрессионного сдавления сосуда. В дальнейшем в результате нарушения свертывающей и антисвертывающей систем сосудистой стенки возникает тромбоз.

Наблюдения того времени убедительно свидетельствовали, что внутренние органы переносят внезапно возникшую ишемию в результате острой закупорки сосуда по-разному, что объяснялось, в первую очередь, выраженностью и индивидуальной особенностью коллатерального кровотока. Однако в отношении системы кровоснабжения органов пищеварения до конца не было ясно, почему, при наличии достаточно выраженной сети анастомозов, острая окклюзия непарных висцеральных артерий, главным образом ВБА, в одних случаях приводила к геморрагическому инфаркту кишечника, а в других протекала практически бессимптомно. Так немецкий анатом и физиолог F. Tiedemann (1843), рассмотрев случай окклюзии ВБА, возникшей, как он считал, задолго до смерти больного, показал функциональную значимость чревно-брыжеечного и межбрыжеечного анастомозов при окклюзионно-стенотическом поражении непарных висцеральных артерий. J. Chiene (1868) впервые описал экстраперитонеальный коллатеральный кровоток (анастомоз с бассейном внутренних подвздошных артерий и другие вторичные внечревные анастомозы) при окклюзии всех трех непарных висцеральных артерий.

Данное обстоятельство во многом способствовало проведению целого ряда экспериментальных исследований, направленных на изучение патофизиологических механизмов развития ОАИ. В 1860 г. В. Cohn в экспериментах на подопытных животных воссоздал мезентериальную эмболию путем лигирования крупных артериальных стволов БА (чрев-

⁵ Desprez в 1834 г. первым предложил аускультацию живота как один из физикальных методов диагностики перитонита.

⁶ Термины «инфаркт» и «эмболия» ввел Rudolf Virchow (1821–1902) в 1847 г. и 1856 г. соответственно.

⁷ В то же время существовала теория атерогенеза, выдвинутая чешским врачом и патологоанатомом Carl von Rokitsansky (1804–1878), объяснявшая образование атеросклероза выпадением на стенках артерий кровяного фибрина в результате дискразий крови [4].

ного ствола (ЧС), ВБА) и верхней брыжеечной вены (ВБВ). Во всех случаях перевязка ВБА в том числе в сочетании с другими висцеральными сосудами заканчивалась геморрагическим инфарктом кишки и гибелью животных. Тогда как при изолированной перевязке ЧС автор отмечал преимущественно эрозивно-геморрагическое, реже эрозивно-язвенное, повреждение слизистой оболочки желудка, протекавшее, как правило, без формирования обширного некроза слизистой оболочки, нарушений перистальтики и кровотечений. Немаловажную роль в возникновении морфологических изменений слизистой оболочки желудка в условиях ишемии автор отводил нарушению кислотно-щелочного равновесия. Более высокие адаптационно-компенсаторные возможности желудка В. Cohn (1860) объяснял наличием выраженных внутри- и межсистемных анастомозов в артериальном бассейне ЧС. В исследованиях на собаках С. Lefeuvre (1867) и V. Feltz (1870) при введении соответственно семян табака и угольной пыли в аорту экспериментально воспроизвели эмболическое поражение мезентериальных сосудов и геморрагический инфаркт кишки. Авторы пришли к выводу, что коллатерали в острой сосудистой ситуации не могут в полной мере компенсировать нарушение мезентериального кровотока.

Наиболее интересной экспериментальной работой этого периода, направленной на изучение патофизиологических аспектов нарушения мезентериального кровотока, по праву считается исследование немецкого врача М. Litten (1875) (рис. 4).

Им выполнена серия опытов на лабораторных животных (собаки, кролики, морские свинки) с применением методов лигирования и экспериментальной эмболии (с введением восковой эмульсии) крупных артериальных и венозных стволов брюшной полости. Как и другие экспериментаторы, он отметил во многом схожую клиническую картину у подопыт-

ных животных (снижение аппетита, рвота, кровавый стул, метеоризм, снижение температуры тела и др.) с клиникой мезентериальных эмболий у человека. На вскрытии животных преобладали геморрагический инфаркт различных отделов кишечника (только в 2 из 40 случаев имелся некроз без кровотечения), гнойный и геморрагический перитонит, как и у умерших. Опыты показали существенные различия во вкладах непарных висцеральных артерий в кровоснабжении органов пищеварения, где ведущая роль отводилась ВБА. В то время как при острой окклюзии ВБА коллатеральный кровоток не мог в полной мере обеспечить достаточное кровоснабжение большей части кишечника, перевязка ЧС и нижней брыжеечной артерии (НБА), как правило, не приводила к обширному некрозу желудка, двенадцатиперстной и сигмовидной кишки. М. Litten (1875) отметил очень сложные условия формирования межсистемных висцеральных анастомозов, которые зависят от поражения конкретной висцеральной артерии, анатомического расположения и выраженности анастомоза, кровяного давления и т. д. При этом он показал, что для восстановления коллатерального кровоснабжения и, следовательно, для сохранения жизнеспособности кишки важное значение приобретает фактор времени. Если после перевязки ЧС коллатеральный кровоток в бассейне чревной артерии обычно успевал сформироваться до начала некробиотических изменений внутренних органов, то формирование анастомозов при перевязке ВБА занимало слишком много времени, и ишемия приводила к необратимым изменениям кишечника. Поэтому, по его мнению, геморрагический инфаркт кишки являлся неизбежным результатом острой окклюзии ВБА. Стоит также отметить исследование J. Faber (1875), показавшего в опытах на экспериментальных животных по перевязке ВБА, воротной вены и ее ветвей развитие геморрагического инфарцирования брыжейки и кишечной стенки.

Экспериментальные работы вызвали большой интерес медицинского сообщества того времени к проблемам сосудистой патологии органов пищеварения. Так, если к 1875 г. было опубликовано едва ли 20–30 подробных наблюдений острых нарушений висцерального кровообращения, то в начале XX века, по данным J. Jackson и соавт. (1904), в литературе насчитывалось уже 214, а по данным L. Trotter (1913) — 366 описаний инфаркта кишечника, возникших вследствие острых мезентериальных окклюзий. Фундаментальные теоретические знания, подкрепленные серьезными экспериментальными исследованиями, позволили уже во второй половине XIX века систематизировать этиопатогенетические варианты острого нарушения мезентериального кровообращения. Среди причин, приводящих к мезентериальным тромбозам и инфаркту кишки, были выделены: артериальные эмболии и тромбозы непарных висцеральных артерий, тромбозы венозных



Рисунок 4. Moritz Litten (1845–1907) и статья «Ueber die Folgen des Verschlusses der Arteria mesaraica superior» в журнале «Virchowsкий архив» в 1875 г.

брыжеечных сосудов (мезентериальные тромбозы и смешанные). Вместе с этим ряд наблюдений четко свидетельствовал о возможности возникновения инфаркта кишечника без явных признаков острой окклюзии брыжеечных сосудов.

А

Список литературы:

1. Гейслер Ф.К. О брюшной жабе (angina abdominalis). Рус. врач. 1910; 45: 1580–1585.
2. Кохан Е.П., Заварина И.К. Избранные лекции по ангиологии. М.: Наука. 2006; 470 с.
3. Ойноткинова О.Ш., Немытин Ю.В. Атеросклероз и абдоминальная ишемическая болезнь. М.: Медицина. 2001; 309 с.
4. Мясников А.Л. Атеросклероз (происхождение, клинические формы, лечение). М.: Медгиз. 1960; 444 с.
5. Bollinger O. Die Kolik der Pferde und das Wurmaneurysma der Eingeweidearterien. München: Oldenbourg. 1870; 264 p.
6. Chiene J. Complete obliteration of the coeliac and mesenteric arteries: the viscera receiving their blood-supply through the extra-peritoneal system of vessels. J. Anat. Physiol. 1868; 3 (1): 65–72.
7. Cohn B. Klinik der embolischen Gefäßkrankheiten. Berlin: August Hirschwald. 1860; 696 p.
8. Cohnheim J. Untersuchungen ueber die Embolischen Processe. Berlin: August Hirschwald. 1872; 112 p.
9. Desprez. Auscultation du ventre dans la peritonite. Bull. Soc. Anat. Paris. 1834; 2(4): 93.
10. Desprez. Gangrène de l'intestin, oblitération de la mésentérique supérieure. Bull. Soc. Anat. Paris. 1834; 2(5): 123.
11. Faber J. Die Embolie der Arteria mesenterica superior. Dtsch. Arch. Klin. Med. 1875; 16: 527–563.
12. Feltz V. Septième série d'expériences: Infarctus musculaires et mésentériques. Traité clinique et expérimental des embolies capillaires. Paris: J.B. Baillière & fils. 1870: 185–194.
13. Hodgson J., Breschet G. Traité des maladies des artères et des veines. Paris: Gabon. 1819. T. 1; 417 p.
14. Jackson J.M., Porter C.A., Quinby W.C. Mesenteric embolism and thrombosis. A study of two hundred and fourteen cases. Chicago: Press AMA. 1904; 116 p.
15. Lefeuve C. Infarctus des intestines. Études physiologiques et pathologiques sur les infarctus viscéraux. Paris: Adrien Delahaye. 1867: 93–95.
16. Litten M. Ueber die Folgen des Verschlusses der Arteria mesaraica superior. Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med. 1875; 63: 289–321.
17. Lobstein J.F. De l'épaississement des artères, ou de l'artériosclérose. Traité d'Anatomie pathologique. Paris: F.J. Levrault, 1833. T. 2: 550–553.
18. Luther B.L.P. Intestinale Durchblutungsstörungen. Mesenterialinfarkt. Angina abdominalis. Therapieoptionen. Prognosen. Bernd L.P. Luther. Darmstadt: Steinkopff. 2001; 208 p.
19. Marchand F. Ueber Arteriosklerose (Athero-Sklerose). Verh. Kongr. Inn. Med. Wiesbaden: J.F. Bergmann. 1904: 23–59.
20. Mönckeberg J.G. Über die reine Mediaverkalkung der Extremitätenarterien und ihr Verhalten zur Arteriosklerose. Virchows Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med. 1903; 171: 141–167.
21. Tiedemann F. Verschliessung der oberen Gekrös-Pulsader und der beiden oberflächlichen Schenkel-Arterien. Von der Verengung und Schliessung der Pulsadern in Krankheiten. Heidelberg, Leipzig: Karl Groos. 1843: 1–6.
22. Trotter L.B.C. Embolism and thrombosis of the mesenteric vessels. Cambridge: University Press. 1913; 144 p.
23. Virchow R. Ueber die akute Entzündung der Arterien. Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med. 1847; 1: 272–378.
24. Virchow R. Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin. Frankfurt a.M.: Meidinger Sohn & Comp. 1856; 1024 p.
25. Vollmar J. Rekonstruktive Chirurgie der Arterien. Stuttgart: Georg Thieme. 1967; 416 p.

Продолжение читайте в следующем номере журнала

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

Уважаемые коллеги!

Редакция журнала «Архив внутренней медицины» в 2016 году будет проводить конкурс на лучшее описание клинического случая или ряда случаев, имеющих значение для понимания определенных моментов патогенеза, лечения, предупреждения заболеваний терапевтического профиля. Приветствуются материалы на стыке терапии и других дисциплин, представляющие комплексный подход к оценке состояния пациента и лечению.

Цель проведения конкурса — формирование общественного сознания для устойчивого развития эффективной профессиональной деятельности, предоставление молодым специалистам возможности принять участие в написании и обсуждении тактики ведения коморбидного пациента, возрождение лучших традиций отечественной терапевтической школы.

Победителей будет определять редколлегия журнала и жюри.

Сроки проведения конкурса: с 01.01.2016 года по 31.12.2016 года.

Ждем Ваших работ!

И.А. Стародубцева*

ГОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики внутренних болезней,
г. Воронеж, Россия

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ НА МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ БОЛЬНЫХ ВТОРИЧНЫМ ОСТЕОАРТРОЗОМ

I.A. Starodubtseva*

Voronezh State Medical University NN Burdenko, Voronezh, Russia

THE INFLUENCE OF COMPLEX THERAPY ON THE INFLAMMATORY MARKERS OF PATIENTS WITH SECONDARY OSTEOARTHRITIS

Резюме

Цель исследования: оценить эффективность комплексного лечения вторичного ОА у больных РА с применением ингибитора интерлейкина-1 с учетом динамики маркеров воспаления.

Материалы и методы: 248 больных вторичным ОА при РА вошли в клиническое исследование. Пациентов разделили на 4 группы: больные I группы на фоне метотрексата (МТ) и курса лазерной терапии (ЛТ) принимали диациреин (ингибитор интерлейкина-1), диациреин в комплексе с МТ получали пациенты группы II, больные группы III на фоне МТ прошли курс ЛТ и пациенты IV группы находились только на базисной терапии. Эффективность лечения оценивали через 6 месяцев.

Результаты: При изучении построенных модельных поверхностей в I группе больных вторичным ОА при РА отмечено статистически значимое уменьшение уровня ИЛ-1, СОМР ($p < 0,01$) и DAS 28 до $6,68 \pm 0,37$ пг/мл ($p < 0,001$), $16,92 \pm 0,8$ нг/мл $\times 10^2$ ($p < 0,001$) и $2,06 \pm 1,19$ ($p < 0,05$) соответственно через 6 месяцев лечения по сравнению с III и IV группами. При этом отмечена взаимосвязь исследуемых показателей между собой. В группе контроля (IV группа) отмечено также достоверное уменьшение всех показателей. Однако динамика изменений была достоверно меньше. У больных I и II групп уровень СОЭ и СРБ достоверно уменьшился до $13,95 \pm 0,52^*$ ($*p < 0,001$) и $10,97 \pm 0,43^*$ ($*p < 0,001$); $16,53 \pm 0,63^*$ ($*p < 0,001$) и $12,81 \pm 0,77^*$ ($*p < 0,001$) соответственно.

Выводы: В результате сравнительного анализа отмечены статистически достоверные преимущества ($p < 0,01$) применения диациреина в комбинации с метотрексатом в отношении динамики ИЛ-1 и СОМР, СОЭ, СРБ сыворотки крови, что сопровождается снижением активности основного заболевания по DAS 28.

Ключевые слова: вторичный остеоартроз, ревматоидный артрит, диациреин, интерлейкин-1, олигомерный матриксный протеин хряща, DAS 28.

Abstract

The aim of the study is to evaluate the efficacy of complex therapy of secondary osteoarthritis in patients with rheumatoid arthritis with the use of inhibitor of interleukin-1, including the dynamics of inflammatory markers.

Materials and methods: 248 patients with secondary osteoarthritis in rheumatoid arthritis were involved in the trial. The participants were divided into 4 groups: patients of group I took inhibitor of interleukin-1 (diacerein) in combination with laser therapy and methotrexate; inhibitor of interleukin-1 in complex with methotrexate took patients from group II; group 3 — laser therapy + methotrexate and patients of group IV took only methotrexate. The efficacy of therapy we estimated in 6 months.

Results: The constructed model surfaces indicated the decreased levels of IL-1, COMP and DAS 28 in group 1 till $6,68 \pm 0,37$ pg/ml ($p < 0,001$), $16,92 \pm 0,8$ ng/ml $\times 10^2$ ($p < 0,001$) and $2,06 \pm 1,19$ ($p < 0,05$) accordingly in comparison with groups III and IV. Also the model surfaces revealed the interdependency of all these indicators. The control group (IV) reacted to the treatment by decreasing the indicators as well. However, the dynamics of the changes was significantly less. In patients of groups I and II the levels of ESR and CRP decreased to $13,95 \pm 0,52^*$ ($*p < 0,001$) and $10,97 \pm 0,43^*$ ($*p < 0,001$); $16,53 \pm 0,63^*$ ($*p < 0,001$) and $12,81 \pm 0,77^*$ ($*p < 0,001$) accordingly.

Conclusions: In comparison analysis we noted statistical significant advantages ($p < 0,01$) of the use of diacerein with methotrexate regarding the dynamic of IL-1 and COMP, ESR, CRP in patient's serum, which is accompanied by the reduction of basic disease activity on DAS 28.

Key words: secondary osteoarthritis, rheumatoid arthritis, diacerein, cytokines, cartilage oligomeric protein (COMP), DAS 28.

*Контакты. E-mail: starodubtsevairina1@gmail.com. Телефон: (4732) 36-69-31

ACR — American College Rheumatology, COMP — Cartilage Oligomeric Matrix Protein, DAS — Diseases activity score, EULAR — European League Against Rheumatism, OARSI — Osteoarthritis Association Research Society International, APA — Американской Ревматологической Ассоциации, ИЛ — интерлейкин, ЛТ — лазерная терапия, МТ — метотрексат, НИЛИ — низкоинтенсивное лазерное излучение, НЛОК — надвенное лазерное облучение крови, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ОА — остеоартроз, РА — ревматоидный артрит, ФНО — фактор некроза опухоли

Согласно современным представлениям, остеоартроз (ОА) — это первоначально не воспалительное заболевание, но воспалительные механизмы, (отличные от РА), могут способствовать и стимулировать развитие ОА [12]. В настоящее время ОА классифицируют на первичный и вторичный [3]. Вторичный артроз, как известно, развивается уже в первоначально видоизмененном суставе при нарушении конгруэнтности суставных поверхностей, что в дальнейшем вызывает перераспределение нагрузки на них с концентрацией давления на определенном участке. Острый или хронический инфекционный артрит, РА и др. приводят к развитию артроза. Выявление иммуноглобулинов и комплемента, фиксирующихся на поверхности суставного хряща, позволяет предположить их роль в течение артроза [1]. В реальной клинической практике среди воспалительных заболеваний, наиболее часто приводящих к развитию вторичного ОА, на первый план выступает ревматоидный артрит (РА).

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют об эффективном применении ингибитора интерлейкина-1 (диацереина) в лечении больных ОА с коморбидностью [3, 4, 6].

Цели исследования: оценить эффективность комплексного лечения вторичного ОА у больных РА с применением ингибитора интерлейкина-1 с учетом динамики маркеров воспаления.

Материалы и методы

248 пациентов РА с вторичным ОА, вошедших в клиническое исследование, сопоставимые по возрасту, продолжительности заболевания, были разделены на 4 группы (рис. 1).

Медикаментозная терапия включала метотрексат (МТ) 10 — 20 мг/неделю (100% больных). Пациенты I и II групп принимали диацереин (ингибитор интерлейкина-1 (ИЛ-1)) по 50 мг 2 раза в день утром и вечером.

Больные РА с вторичным ОА I и III групп помимо медикаментозной терапии получали комбинированную лазерную терапию (низкоинтенсивное лазерное излучение — НИЛИ) методом надвенного лазерного облучения крови (НЛОК) и накожного облучения последовательно по полям коленных суставов по стандартным методикам В.А. Буйлина, С.В. Москвина [2, 5] в течение 14 дней пребывания в стационаре.

Диагноз РА устанавливали на основании критериев Американской Ревматологической Ассоциации (ARA) 1987 г., при выполнении пациентом ≥ 4 признаков (Arnett F.C. et al, 1988) и ACR / EULAR 2010 г. [7, 14].

Критерии исключения из исследования больных соответствовали рекомендациям Комитета по фармаконадзору и оценке рисков Европейского медицинского агентства [10]: возраст старше 65 лет, противопоказания к назначению метотрексата, диацереина в эффективных терапевтических дозах, тяжелые активные инфекции (туберкулез, активный вирусный гепатит), III степень активности основного заболевания по DAS28, заболевания печени, стойкие гематологические изменения (гемоглобин менее 90 г/л, лейкоциты менее 3×10^9 , тромбоциты менее 100×10^9 /л).

Из числа лабораторных маркеров, используемых преимущественно в клинических исследованиях, определяли содержание олигомерного матриксного протеина хряща (COMP-белок), цитокина ИЛ-1 с

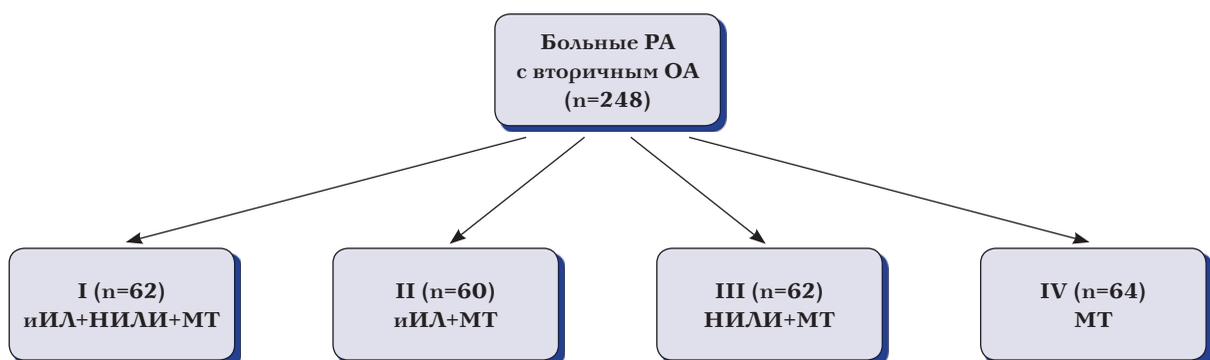


Рисунок 1. Распределение по группам участников исследования

использованием готовых коммерческих наборов ELISA, маркеров воспаления СОЭ и С-реактивного белка. Активность основного заболевания (РА), а также эффективность проводимой терапии оценивали с использованием индекса DAS 28. Результат лечения по DAS 28 в соответствии с рекомендациями EULAR расценивается как хороший в тех случаях, когда показатель снижается как минимум на 1,2, а его конечный уровень меньше 3,2. Если динамика DAS 28 меньше 6,0 или колеблется от 0,6 до 1,2 при конечном уровне выше 5,1, лечение считается неэффективным. В остальных случаях эффект расценивается как удовлетворительный [9].

Для анализа данных использовались статистический пакет Statistica 10 фирмы StatSoft, результаты в данной работе представлены как средние \pm стандартная ошибка. Исходно данные обрабатывались с помощью традиционных методик описательной статистики с расчетом средних величин, стандартного отклонения, стандартной ошибки. Для проверки соответствия полученных выборок нормальному

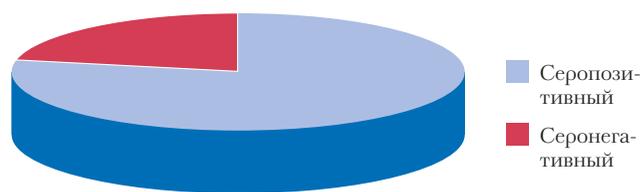


Рисунок 2. Распределение больных РА по уровню IgM РФ, %

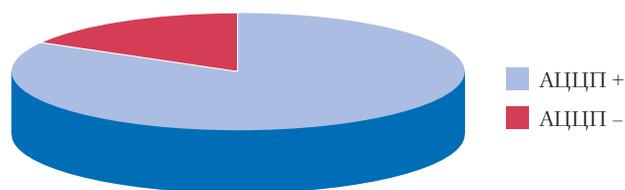


Рисунок 3. Распределение больных РА по АЦЦП позитивности, % больных

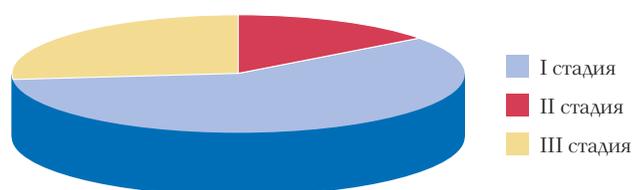


Рисунок 4. Распределение больных ревматоидным артритом в зависимости от рентгенологической стадии заболевания, % больных

закону распределения проводился их анализ с помощью графического метода построения гистограмм, критериев Колмогорова-Смирнова и Лилиенфорса, а также определения асимметрии, эксцесса и их стандартных ошибок. Графически полученные результаты представлены как столбчатые диаграммы с указанием доверительных 95% интервалов, трехмерных графиков моделирующих квадратических поверхностей.

Результаты и обсуждение

По результатам клинической оценки средний возраст больных \pm стандартное отклонение составил $47,04 \pm 9,72$ лет, I и II степень активности основного заболевания по DAS 28, продолжительность — 5-15 лет.

У 193 пациентов (78%) был серопозитивный по РФ вариант течения РА, соотношение АЦЦП (+) к АЦЦП (-) составило 8:1. Иммунологическая характеристика больных РА представлена на рис. 2 и рис. 3. Большинство больных, включенных в исследование, были серопозитивны по РФ/АЦЦП: 78%/83% по отношению к серонегативным 22%/17% соответственно.

Больные РА, вошедшие в исследование, имели преимущественно II-III рентгенологические стадии по классификации Steinbrocker, при этом соотношение составило 144 (58%) и 67 (27%) соответственно. У 37 (15%) наблюдалась I стадия РА по данным рентгенографии (рис. 4).

При оценке функционального статуса 232 (93,6%) пациентов имели II и III функциональный класс суставных нарушений. В зависимости от функционального класса больные РА с вторичным ОА были распределены следующим образом: большинство обследуемых имели II ФК заболевания — 184 (74%), III ФК выявили у 45 больных РА (18%) и в 8% случаев (19) — I ФК (табл. 1).

В результате инструментальных исследований (рентгенография, УЗИ) у 211 (85,1%) больных РА обнаружили эрозивный артрит (табл. 2).

У 102 из 248 (41%) больных РА отмечались внесуставные проявления, из них наиболее частыми были синдром Рейно (25,7%), подкожные ревматоидные узелки (16%).

В большинстве случаев клиническая симптоматика суставного синдрома больных РА с вторичным ОА была представлена поражением коленных суставов (100%), проксимальных межфаланговых суставов (69%), дистальных межфаланговых суставов (30%) (табл. 3).

При анализе лабораторных параметров наиболее выраженная положительная динамика отмечена в I и во II группах больных, которые получали ингибитор интерлейкина-1 в комплексном лечении через 3 и 6 месяцев. Это нашло отражение в снижении таких показателей, как СОЭ и СРБ. После 3-х и 6-ти месячного курса лечения средние значения СОЭ (мм/ч) и СРБ (мг/л) в I группе больных достоверно снизились с $26,30 \pm 0,91$ до $15,32 \pm 0,57^*$ мм/ч ($*p < 0,001$) и с $22,77 \pm 0,95$ до $12,43 \pm 0,56^*$ мг/л ($*p < 0,001$), во втором случае (через 6 мес.) до $13,95 \pm 0,52^*$ ($*p < 0,001$) и $10,97 \pm 0,43^*$ ($*p < 0,001$) соответственно. Динамика СОЭ и СРБ во II группе пациентов через 3 месяца

Таблица 1. Распределение больных ревматоидным артритом в зависимости от функционального класса

ФК	Больные РА	
	Абс.	%
I	24	8
II	219	74
III	53	18
IV	0	0

Таблица 2. Инструментальная характеристика больных РА

Характеристика РА	Больные РА (n=248)	
	Абс.	%
Эрозивный	211	85
Неэрозивный	37	15

Таблица 3. Характеристика поражения основных групп суставов у больных вторичным остеоартрозом при ревматоидном артрите

Суставы	Больные РА (n=248)	%
Плечевые	27	11
Локтевые	12	5
Лучезапястные	35	14
Пястно-фаланговые	60	24
Проксимальные межфаланговые	171	69
Дистальные межфаланговые	74	30
Тазобедренные	40	16
Коленные	248	100
Голенистоопные	62	25
Плюснефаланговые	30	12
Шейный отдел позвоночника	78	28
Поясничный отдел позвоночника	37	15

достигла $18,95 \pm 0,66^*$ ($*p < 0,001$) и $14,07 \pm 0,84^*$ мг/л ($*p < 0,001$) и через 6 месяцев $16,53 \pm 0,63^*$ ($*p < 0,001$) и $12,81 \pm 0,77^*$ ($*p < 0,001$) по сравнению с исходными значениями $28,57 \pm 0,95$ мм/ч и $21,35 \pm 0,9$ мг/л. Применение курса лазерной терапии на фоне базисного лечения в III группе больных также способствовало статистически достоверной динамике показателей: через 3 мес. наблюдения уменьшение СОЭ в среднем на 7,89 мм (29%) с $26,84 \pm 0,77$ до $18,95 \pm 0,57^*$ ($*p < 0,001$) и СРБ с $23,57 \pm 1,03$ до $17,6 \pm 0,77^*$ ($*p < 0,01$) (25%). Через 6 месяцев лечения разница в среднем составила 7,95 (29,6%) и 5,5 (25,85%), достигнув результата $20,89 \pm 0,68^*$ ($*p < 0,001$) и $15,81 \pm 0,7^*$ ($*p < 0,001$) соответственно. Достоверность различий по сравнению с исходными значениями отмечена и в группе контроля (IV группа), как в отношении уровня Δ СОЭ: через 3 мес. ($**p < 0,05$) и 6 мес. ($*p < 0,001$), так и Δ СРБ ($**p < 0,05$) и ($*p < 0,001$) после 3 и 6 мес. лечения соответственно (рис. 5, 6).

Несмотря на высокую достоверность отличий полученных результатов через 3 месяца лечения во всех группах по отношению к первоначальным значениям, сравнительный анализ показателей выявил преимущества применения ингибитора интерлейкина-1 и лазерной терапии в комплексном лечении вторичного ОА у больных РА в отношении динамики уровня СОЭ и СРБ.

Отмечены достоверные различия результатов между I и III, IV группами одновременно через 3 и 6 месяцев. Максимальная значимость различий зафиксирована между I и IV группами к концу шестого месяца лечения ($p < 0,01$). В I и II группах различия показателей к концу 6 мес. статистически не значимы. Через 6 мес. лечения отмечено значимое преимущество в отношении динамики маркеров воспаления в группах, получавших диацереин ($p < 0,01$).

Анализ полученных результатов формирует мнение о некотором преимуществе использования ингибитора интерлейкина-1 в сочетании с курсом лазерной терапии на фоне базисного лечения в отношении динамики уровня СОЭ и СРБ перед другими комбинациями, что свидетельствует о потенцирующем действии применяемых методов лечения при их совместном использовании. Вместе с тем, статистически недостоверная разница между показателями в III и IV группах через 6 месяцев лечения свидетельствует о краткосрочном противовоспалительном эффекте лазерной терапии.

При индивидуальном подходе к оценке эффективности лечения по DAS28 согласно критериям EULAR получены следующие результаты: через 3 месяца лечения хороший эффект (Δ DAS28 > 1,2) наблюдался у 42% пациентов I группы, 38% пациентов II группы и 32% и 24% в III и IV группах соот-

ветственно. Умеренный эффект ($0,6 < \Delta DAS28 < 1,2$) диагностировали у 17% больных, принимавших ингибитор интерлейкина-1 в комплексе с НИЛИ на фоне базисного лечения, 18% больных II группы, 26% из III и 30% больных из IV групп. У оставшихся 3%, 4%, 4% и 8% больных эффекта, согласно динамике DAS 28 ($\Delta DAS28 < 0,6$) при достигнутом среднем значении $DAS 28 > 5,1$ отмечено не было (рис. 7).

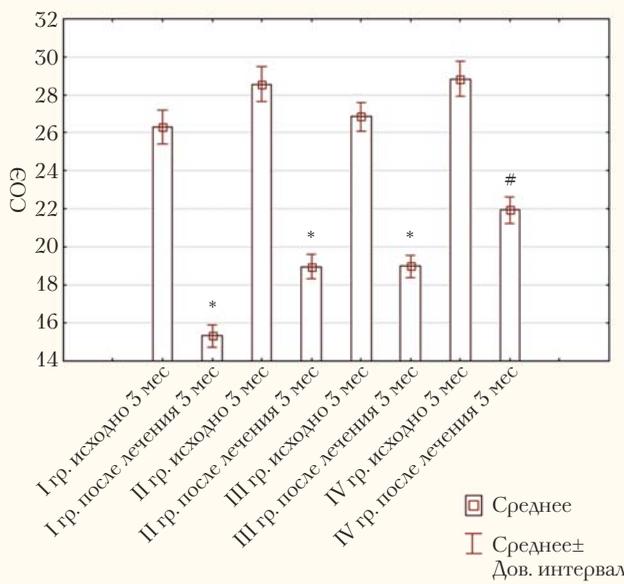


Рисунок 5. Динамика СОЭ в сравниваемых группах больных вторичным ОА при РА через 3 мес. лечения ($*p < 0,001$, $*p < 0,05$)

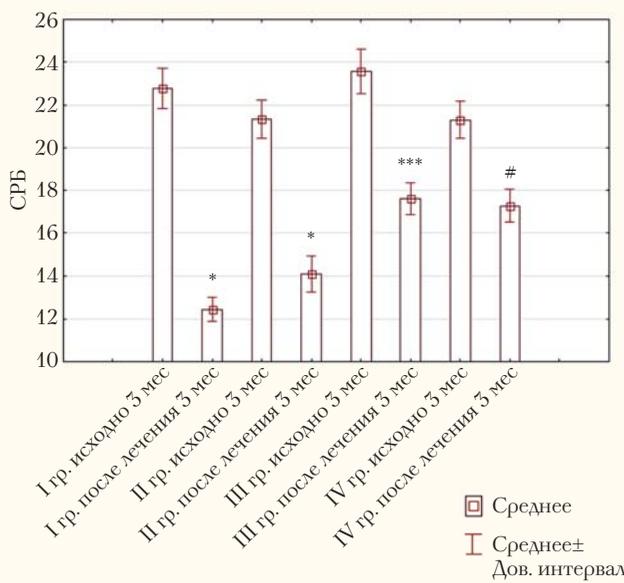


Рисунок 6. Динамика СРБ в сравниваемых группах больных вторичным ОА при РА через 3 мес. лечения ($*p < 0,001$; $**p < 0,01$; $*p < 0,05$)

Через 6 месяцев лечения процент пациентов, имевших хороший и умеренный эффекты по достигнутому среднему уровню DAS 28 и его динамике, увеличился во всех сравниваемых группах. При этом сохранилось преимущество в I и во II группах больных по сравнению с III и IV. На рис. 8 показаны сравнительные результаты в группах через 6 месяцев лечения.

При изучении построенных модельных поверхностей отмечается в I и во II группах больных вторичным ОА при РА значительное уменьшение уровня ИЛ-1, достигающее, по данным корреляционного и регрессионного анализа, практически четырехкратного статистически значимого ($p < 0,01$) уменьшения исследуемого показателя через 6 месяцев лечения по сравнению с III и IV группами. При этом отмечена взаимосвязь исследуемых показателей между собой. Наименее значимая динамика показателей на фоне лечения отмечена в IV группе (группе контроля) больных вторичным ОА при РА (рис.9, 10).

Анализ результатов показал, что в III группе больных отмечен наибольший разброс значений и

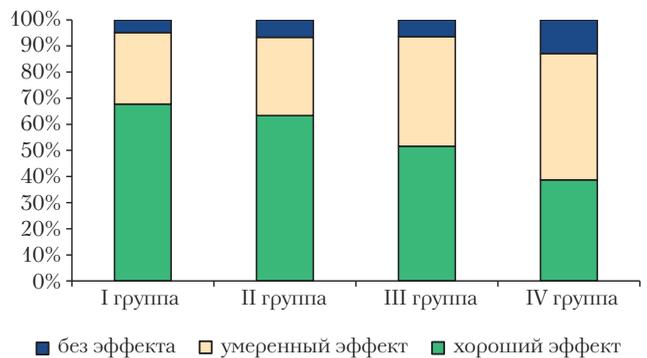


Рисунок 7. Оценка эффективности лечения по динамике DAS28 в сравниваемых группах больных через 3 месяца лечения

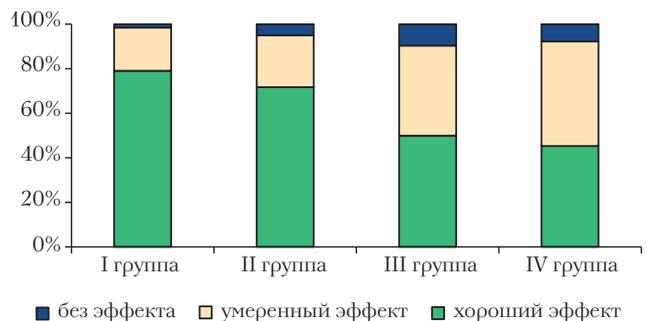


Рисунок 8. Оценка эффективности лечения по динамике DAS28 в сравниваемых группах больных через 6 месяцев лечения

реакция показателей (ИЛ-1, DAS 28 и COMP) на лечение разнонаправленная, т.е. не наблюдается одновременного зависимого уменьшения изучаемых показателей. В IV группе, напротив, отмечена однонаправленная реакция показателей в ответ на лечение, но динамика показателей выражена слабо (рис. 10).

При исследовании показателей в I и II группах динамика под влиянием нового терапевтического подхода, включающего ингибитор интерлейкина-1 на фоне базисной терапии, однонаправленная и выраженная, сопровождающаяся гармоничным снижением всех исследуемых показателей, по сравнению с группами III и IV (рис. 9, 10).

Вместе с тем, значимых отличий в группах I и II в отношении реакции показателей на лечение, а также преимуществ в односторонней взаимозависимой динамики маркеров не отмечено (рис. 9).

Выводы

Таким образом, обобщив полученные сведения: согласно критериям эффективности лечения по

оценке динамики индекса DAS 28, разработанные EULAR, в группах больных, получавших ингибитор интерлейкина-1 в комплексном лечении, достигнут хороший эффект через 6 месяцев лечения. Через 3 месяца в группе больных, прошедших курс лазерной терапии на фоне ингибитора интерлейкина-1 и базисной терапии, достигнут хороший эффект, в то время как во II группе пациентов отмечен удовлетворительный эффект.

При этом, при сравнении результатов после лечения, статистически достоверной разницы между группами отмечено не было. В группах больных, получавших базисную терапию, как в комбинации с НИЛИ, так и без, отмечена статистически достоверная положительная динамика индекса DAS 28 через 3 и 6 месяцев лечения. Согласно динамике индекса DAS28, в сравниваемых группах был отмечен удовлетворительный эффект. Вместе с тем, сравнительный анализ результатов лечения позволил выявить статистически достоверную разницу между результатами I и II групп по отношению к III и IV группам в пользу первых через 3 и 6 мес. лечения. Статистически значимой разницы между последними двумя группами после 3-х и 6-месячного курса лечения отмечено не

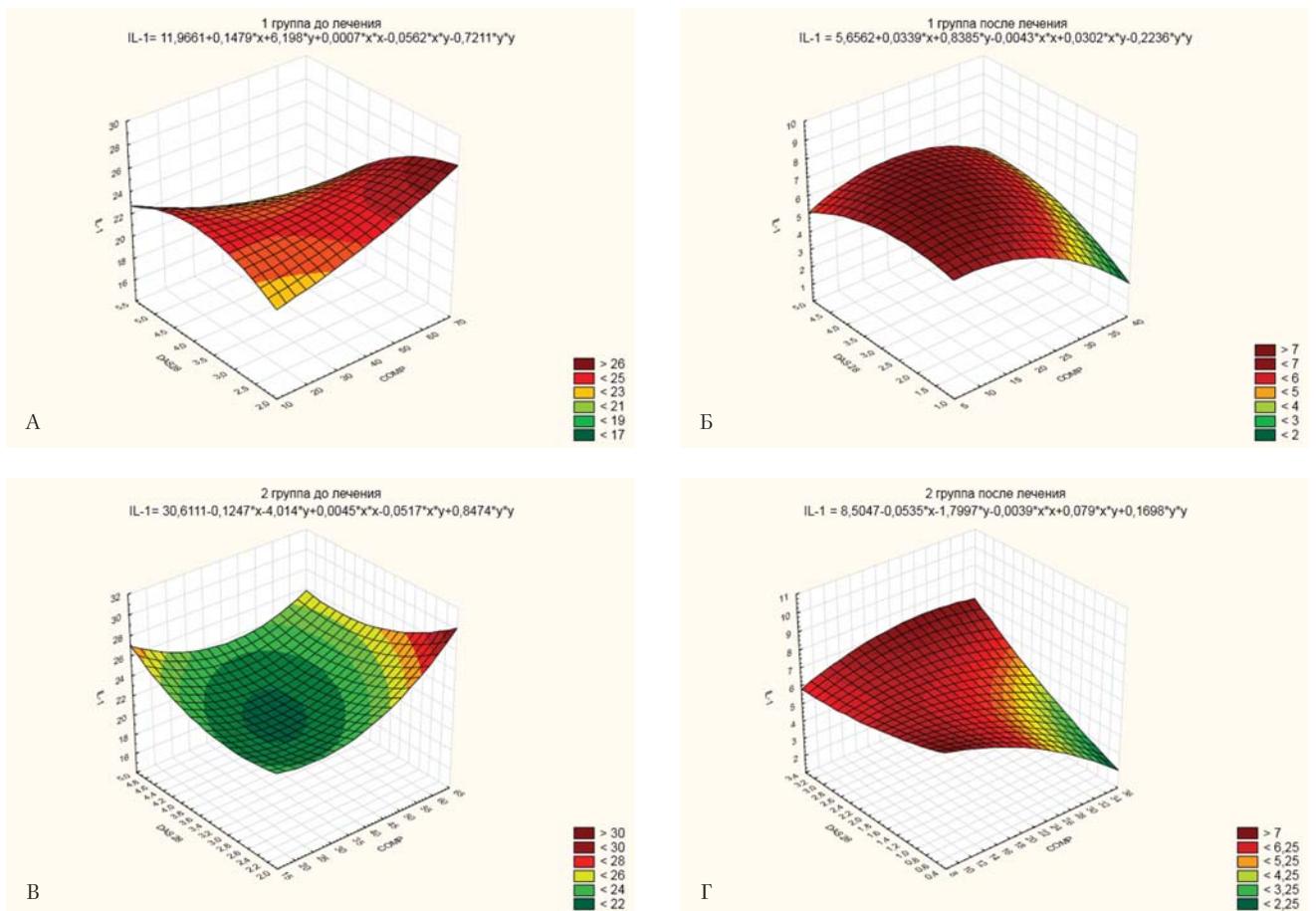


Рисунок 9. Модельные поверхности, отражающие динамику ИЛ-1, DAS28 и COMP в I и II группах

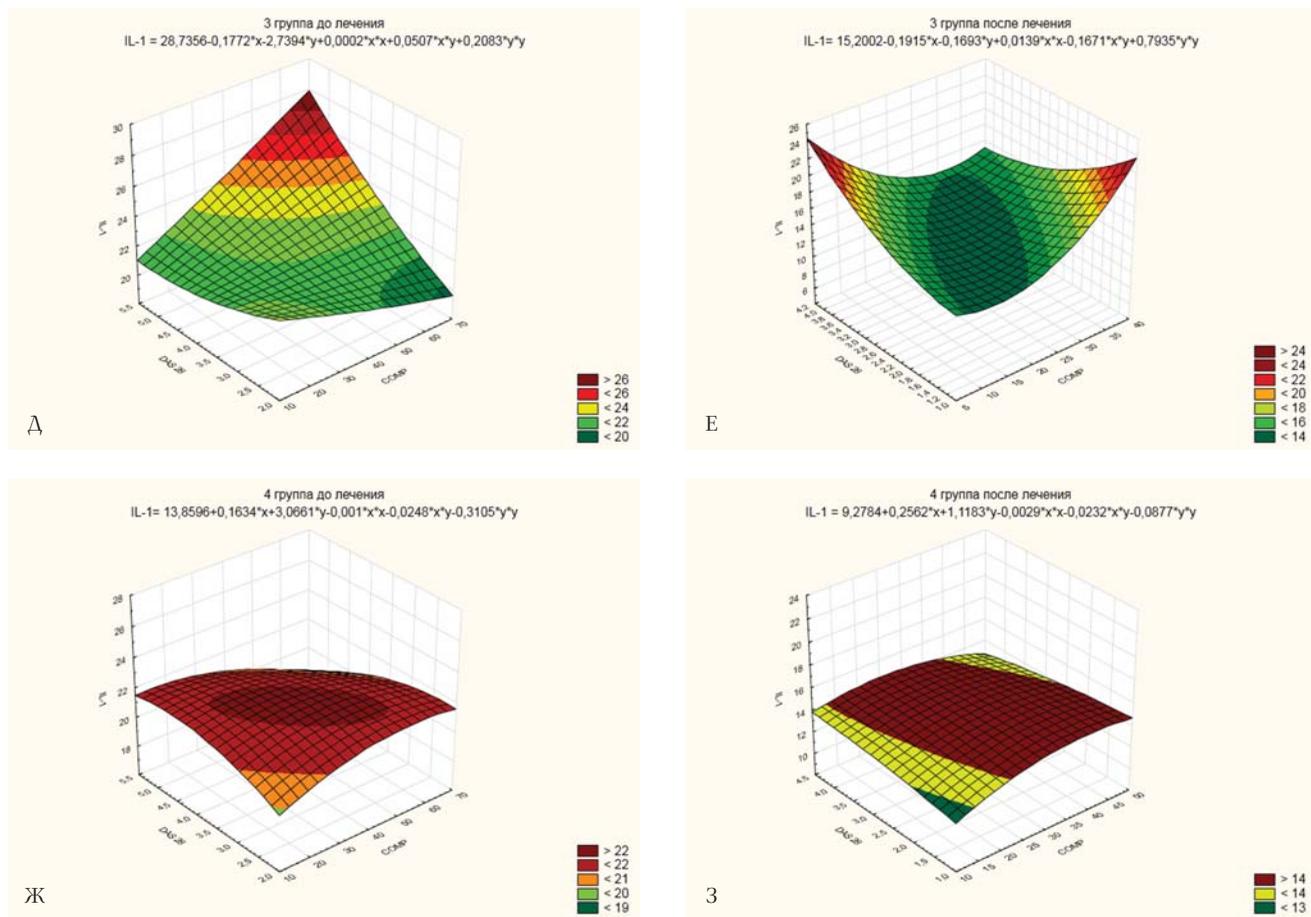


Рисунок 10. Модельные поверхности, отражающие динамику ИЛ-1, DAS 28, COMP в III и IV группах

было, однако, в III группе больных наблюдалась более выраженная положительная динамика индекса DAS 28 на фоне комплексного лечения с использованием НИЛИ.

В группах больных, где терапевтической мишенью было снижение уровня ИЛ-1 в сыворотке крови посредством применения диацереина в сочетании с базисной терапией в комбинации с НИЛИ или без через 6 месяцев лечения отмечено статистически достоверное достижение целевых значений.

Включение ингибитора интерлейкина-1 в комплексное лечение больных вторичным ОА при РА I и II групп позволило добиться не только значимого снижения уровня маркеров воспаления (СОЭ, СРБ, ИЛ-1), хрящевого биомаркера сыворотки крови, но и активности основного заболевания по индексу DAS 28 со статистически значимым преимуществом по сравнению с группами III и IV ($p < 0,01$).

Появившийся в последние годы препарат диацереин, являясь ингибитором интерлейкина-1, уже доказал свою клиническую эффективность во многих

многоцентровых исследованиях. В настоящее время диацереин является перспективным препаратом для лечения различных форм ОА.

В исследовании Bartels Е.М. и соавт. [8] диацереин рассматривается в качестве возможной безопасной альтернативы нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП), особенно у категории больных, отягощенных по заболеваниям сердечно-сосудистой системы, что, по их мнению, требует достаточной доказательной базы. Вместе с тем, отечественными клиницистами уже проведено небольшое количество исследований, подтверждающие эффективность применения диацереина у больных ОА с коморбидностью [4, 6, 8].

Это нашло отражение в современных клинических рекомендациях консенсуса экспертов Российской Федерации, посвященным ведению больных остеоартритом с коморбидностью в общей врачебной практике, созданных при поддержке Российского научного медицинского общества терапевтов, Ассоциации ревматологов России и Национального научно-практического общества скорой медицинской помощи [3].

Таким образом, можно полагать, что эффект курса лазерной терапии краткосрочен, достигает максимума к концу третьего месяца лечения, а к концу 6-го месяца наблюдения отмечается ускользание эффекта.

А

Список литературы:

1. Алексеева Л.И. Основные достижения в лечении ОА. Качество жизни. 2003; 3: 34-38.
2. Буйлин В.А. Магнитолазерная терапия заболеваний суставов и позвоночника. Москва: Адвансед Солюшнз. 2011; 86 с.
3. Наумов А.В., Алексеева Л.И., Верткин А.Л. Ведение больных остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике. Клинические рекомендации консенсуса экспертов Российской Федерации. Москва. 2015; 36 с.
4. Мартынов А.И., Наумов А.В. и др. Ведение больных остеоартритом с коморбидностью в общей врачебной практике: мнение экспертов, основанное на доказательной медицине. Лечащий врач. 2015; 4: 39-44.
5. Москвин С.В. Эффективность лазерной терапии. Тверь: Триада. 2014; 896 с.
6. Наумов А.В. Эффективность и безопасность диацереина в терапии хронической боли при остеоартрите у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью и противопоказаниями к НПВП. Поликлиника. 2015; 4: 1-6.
7. Arnett F.C. et al. American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism. 1988; 31: 315-324.
8. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C., Arden N.K., Berenbaum F., Bierma-Zeinstra S.M. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2014; 22: 363-388.
9. Prevoe M.L. Validity and reliability of joint indices. A longitudinal study in patients with recent onset rheumatoid arthritis. Br. J. Rheumatol. 1993; 32: 589-594.
10. Restrictions of the use of diacerein –containing medicines. Restrictions intended to limit risks of severe diarrhoea and effects on the liver. 4 September 2014 EMA/544268/2014. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Diacerein/European_Commission_final_decision/WC500173144.pdf (дата обращения 15.09.2014).
11. Aletaha D. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology. European League against Rheumatism collaborative initiative. Annals of the Rheumatic Diseases. 2010; 69: 1580-1588.
12. Walsh D.A. Angiogenesis in synovial inflammation; differences between osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 2013; 72(3): 8.

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

НАЗНАЧЕНИЕ ОМЕГА-3 ПОЛИНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НЕ ОКАЗЫВАЕТ ВЛИЯНИЯ НА МИНЕРАЛИЗАЦИЮ КОСТЕЙ У ВЗРОСЛЫХ С ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕН: 2-Х ЛЕТНЕЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ.

Osteoporos Int. 2015 Dec 22. [Epub ahead of print]

SUPPLEMENTATION WITH OMEGA-3 FISH OIL HAS NO EFFECT ON BONE MINERAL DENSITY IN ADULTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS: A 2-YEAR RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.

Chen J.S., Hill C.L., Lester S., Ruediger C.D., Battersby R., Jones G., Cleland L.G., March L.M.

Цель исследования — определить влияние рыбьего жира на минеральную плотность костей.

Введение: предполагалось, что назначение высоких доз омега-3 полиненасыщенных жирных кислот может оказать эффект на минеральную плотность костной ткани.

Материалы и методы: многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое контролируемое исследование. В исследование было включено 202 пациента в возрасте ≥ 40 лет с установленным диагнозом остеоартроза с преимущественным поражением коленного сустава. Средний возраст пациентов составил 61 ± 10 лет, 49% пациентов были женского пола. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: пациенты 1 группы получали высокие дозы (4,5 г эйкозапентаеновой кислоты и докозагексаеновой кислоты в сутки), пациенты второй группы получали низкие дозы (0,45 г/сутки) омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в течение 2 лет. Минеральная плотность костей была оценена с использованием DXA денситометрии до начала лечения и через 2 года после лечения.

Результаты: минеральная плотность поясничного позвонка и шейки бедра в исследуемых группах в начале исследования составила: группа низкой дозы 1198 ± 198 мг/см² и 1035 ± 165 мг/см²; группа высокой дозы 1157 ± 169 мг/см² и 1017 ± 174 мг/см² соответственно. Через 2 года наблюдения не было выявлено статистически значимых изменений между исследуемыми группами (поясничный позвонок 3.7, 95 % CI — 7.9 to 15.3 мг/см² и шейка бедра — 5.5, 95 % CI — 14.9 to 3.9 мг/см²). Результаты не изменились при попытке дополнительно включить в анализ результатов возраст пациентов, пол, исследовательский центр, прием базовой терапии, а также исключение пациентов в возрасте старше 55 лет. В обеих группах были выявлены редкие побочные эффекты в виде головной боли и пищевой непереносимости исследуемых препаратов. Серьезных нежелательных явлений выявлено не было.

Заключение: применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот не влияет на минеральную плотность костей у пациентов с остеоартрозом с поражением коленного сустава у пациентов вне зависимости от пола.

Л.И. Ткаченко^{1*}, В.В. Малеев², Д.М. Сариева¹¹Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра инфекционных болезней и фтизиатрии с курсом ДПО, Ставрополь, Россия²«Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

НАРУШЕНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

L.I. Tkachenko¹, V.V. Maleev², D.M. Sarieva¹¹Stavropol State Medical University, Ministry of Public Health and Social Development of the Russian Federation, Stavropol, Russia²Central Research Institute of Epidemiology, Federal Supervision Service on Consumers Rights Protection and Human Well-Being Surveillance, Moscow, Russia

LIPID METABOLISM DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Резюме

Цель исследования. Изучить состояние липидного обмена при хроническом гепатите С и оценить его влияние на формирование инсулинорезистентности, стеатоза и прогрессирование фиброза печени.

Материалы и методы. В исследование включено 205 больных хроническим гепатитом С (ХГС). Проводили исследование в зависимости от генотипа вируса С, уровня вирусной нагрузки и индекса массы тела (ИМТ) пациентов.

Результаты. У больных ХГС выявлена комбинированная гиперлипотеинемия на фоне угнетения синтеза аполипопротеинов А₁ и В. Формирование стеатоза печени было сопряжено с 3 генотипом ВГС, вирус-индуцированным при вирусной нагрузке $\geq 6 \log_{10}$ МЕ/мл и метаболическим при ВН $< 6 \log_{10}$ МЕ/мл. У больных ХГС 1 генотипом высокая вирусная нагрузка приводила к угнетению синтеза белка транспортёра АпоА₁ и увеличению синтеза ЛПНП, что сопровождалось абдоминальным ожирением и формированием инсулинорезистентности. У больных ХГС с ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ вирусная нагрузка $\geq 6 \log_{10}$ МЕ/мл была сопряжена с дислипидемией IV типа по D. Fredrickson (1970), гипергликемией, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом. Продвинутая стадия фиброза печени ($F \geq 3$ баллов по шкале METAVIR) и неответ на лечение были сопряжены со снижением ЛПВП ниже нормы. При увеличении вирусной нагрузки $> 5 \log_{10}$ МЕ/мл значительно возрастал риск нарушений липидного и углеводного обменов.

Ключевые слова: хронический гепатит С, липидный обмен, стеатоз, инсулинорезистентность, фиброз печени.

Abstract

Purpose of the study. To study lipid metabolism in chronic hepatitis C and to assess its impact on the formation of insulin resistance, steatosis and progression of liver fibrosis.

Materials and methods. The study included 205 patients with chronic hepatitis C (CHC). Conducts research, depending on the genotype C, viral load and body mass index (BMI) of the patients.

Results. CHC patients revealed a combined hyperlipoproteinemia on the background of op-pression synthesis of apolipoproteins A₁ and B. Formation of hepatic steatosis was associated with HCV genotype 3 virus-induced viral load at $\geq 6 \log_{10}$ IU/ml and metabolic in VL $< 6 \log_{10}$ IU/ml. In patients with chronic hepatitis C genotype 1, high viral load leads to inhibition of protein synthesis conveyor ApoA₁ and increased synthesis of cholesterol, accompanied by abdominal obesity and the formation of insulin resistance. CHC patients with BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ viral load $\geq 6 \log_{10}$ ME/ml was associated with dyslipidemia IV type on D. Fredrickson (1970), hyperglycemia, insulin resistance and diabetes. The advanced stage of liver fibrosis ($F \geq 3$ on a scale METAVIR) and non-response to treatment were associated with a decrease in HDL cholesterol below normal. With an increase in viral load $> 5 \log_{10}$ ME/ml significantly increased the risk of lipid and carbohydrate metabolism.

Key words: chronic hepatitis C, lipid metabolism, liver steatosis, insulin resis-tance, liver fibrosis.

HCV — вирус гепатита С, АпоА₁ — аполипопротеин-А, АпоВ — аполипопротеин-В, ДИ — доверительные интервалы, ИМТ — индекс массы тела, КА — коэффициент атерогенности, ХГС — хронический гепатит С, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ОР — отношения рисков, ОТ — окружность талии, ПВТ — противовирусная терапия, ТГ — триглицериды, УВО — устойчивый вирусологический ответ, ХС — общий холестерин

*Контакты. E-mail: laris308@mail.ru. Телефон: (928) 963-08-00

Вирус гепатита С (HCV) является ведущей причиной хронической патологии печени, включающей хронический гепатит (ХГС), фиброз, цирроз и гепатоцеллюлярную карциному. HCV инфекция ассоциирована с нарушением метаболизма липидов и липопротеинов, что приводит к развитию стеатоза печени, гипобетапопротеинемии и гипохолестеринемии. Кроме того, репликация вируса зависит от комплекса с β -липопротеидами (липопротеидами низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП)) [7]. Последствием повреждающего действия является вирус-индуцированная жировая инфильтрация печени, обнаруживаемая у 35 — 70% больных хроническим гепатитом С.

В структуре вируса присутствуют «стеатозогенные» белки, ответственные за нарушение липидного обмена в гепатоците [11]. Путём экспрессии HCV core протеина вирус гепатита С подавляет активность микросомального белка, участвующего в секреции триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности, индукцию им инсулинорезистентности, а также уменьшению синтеза аполипопротеинов, участвующих в выведении липидов из печени, что приводит к их аккумуляции, и способствует развитию или усугублению жировых изменений гепатоцитов, а также атеросклерозу [10]. На фоне инфицирования HCV 3-го генотипа наблюдается снижение уровня аполипопротеина-В (АпоВ) (компонент ЛПНП) в крови, которое коррелирует с выраженностью стеатоза печени [4]. Одновременно нарушается углеводный обмен, прежде всего гликогенез. Накопление в печени свободных жирных кислот способствует нарушению проницаемости клеточных мембран, в том числе для глюкозы и нарушению использования глюкозы в гепатоцитах. Это ведет к повышению резистентности тканей к инсулину, а также поддерживает гипергликемию [2].

При хроническом гепатите С (ХГС) возможен и другой вариант стеатоза печени — метаболический, который выявляется у больных с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²), инсулинорезистентностью и гипертриглицеридемией [8]. Среди основных патогенетических механизмов развития метаболического стеатоза выделяют синдром инсулинорезистентности. Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность ответственны за накопление триглицеридов и других липидов в гепатоцитах, что способствует прогрессированию фиброза и устойчивости к терапии интерфероном [5, 6, 9]. У большинства пациентов хронический гепатит С (ХГС) протекает доброкачественно на протяжении длительного времени и только у 20-30% прогрессирует с формированием цирроза, печеночной недостаточности, портальной гипертензии и гепатоцеллюлярной карциномы.

Цель исследования

Изучить состояние липидного обмена при хроническом гепатите С и оценить его влияние на формирование инсулинорезистентности, стеатоза и прогрессирование фиброза печени.

Материалы и методы

Были обследованы 205 больных ХГС с 1 и 3 генотипом в возрасте от 18 до 69 лет. Критериями исключения были: противовирусная терапия до проведения исследования, регулярное употребление алкоголя (более 30 г/день для мужчин и 20 г/день для женщин в пересчете на этанол), а также коинфекция с другими вирусами (HBV, HAV, HIV), лекарственные и аутоиммунные гепатиты.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Наблюдение проводилось в течение 2011-2014 гг. в условиях кабинета амбулаторного приёма на базе ГБУЗ «Краевой клинической инфекционной больницы» г. Ставрополя и «Ставропольского краевого клинического консультативно-диагностического центра». Обследование проводилось в соответствии с национальными рекомендациями по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С (2012-2013 г.г.). Физикальное обследование включало в себя измерение антропометрических параметров (рост, масса тела, окружность талии (ОТ)), расчет индекса массы тела (ИМТ). Диагноз ожирения устанавливали согласно классификации Международной группы по ожирению ВОЗ (1997) по величине индекса массы тела. Проводилось определение показателей гликемии, липидного спектра (общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов (ТГ)), аполипопротеинов А (АпоА₁) и В (АпоВ), уровня инсулина. Коэффициент атерогенности определяли по формуле: (ХС-ЛПВП)/ЛПВП.

Косвенный показатель инсулинорезистентности — индекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment — Insulin Resistance) — рассчитывался по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л)×инсулин натощак (мкМЕ/мл)/22,5; (на наличие инсулинорезистентности указывают величины $\geq 2,77$).

Диагностику и оценку степени фиброза осуществляли методами пункционной биопсии, эластометрии печени и выполнением расчетного теста ФиброТест (BioPreductive S.A., FRANCE). Эластография сдвиговой волной (SWE™) печени выполнена на аппарате ультразвуковой системы экспертного класса Aixplorer V7 (SuperSonic Imagine). Оценка стадии

фиброза печени проводилась с использованием системы полуколичественной оценки фиброза печени METAVIR (1994). Наличие жировой дистрофии печени определяли с помощью ультразвукографического исследования, чувствительность и специфичность которого для выявления данной патологии составляет соответственно 89 и 93% [3] и выполнением расчетного теста СтеатоСкрин (BioPredictive S.A., FRANCE).

Согласно критериям Международной федерации диабета (IDF, 2005), абдоминальное ожирение определяли при окружность талии (ОТ) у мужчин ≥ 94 см и ≥ 80 см у женщин.

Комбинированную противовирусную терапию (ПВТ) (пегилированный интерферон $\alpha 2A$ или $\alpha 2B$ +рибавирин) получили 176 человек.

Оценка эффективности ПВТ проводилась на основании определения уровня РНК HCV после 4, 12, 24 недель терапии, а также 24 недель после её окончания. Под устойчивым вирусологическим ответом (УВО) понимали отрицательный уровень РНК HCV в плазме крови через 24 недели после окончания противовирусной терапии. Рецидив виремии в течение 24 недель после лечения, или отсутствие вирусологического ответа в процессе лечения — соответствовали неответу на терапию.

Группу сравнения по определению уровня липидного профиля в крови составили 35 практически здоровых добровольцев с отсутствием маркеров вирусных гепатитов и нормальными показателями биохимических тестов, сопоставимых по полу, возрасту и ИМТ с пациентами ХГС.

Для статистического анализа количественных признаков использовали t-критерий Стьюдента с уровнем значимости α , равным 0,05, обеспечивающим вероятность ошибки $p < 0,05$. При отсутствии нормального распределения совокупности использовали непараметрические аналоги критерия Стьюдента: критерий Манна-Уитни (при сравнении двух выборок). Данные количественных признаков представлены в виде средней величины и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для оценки достоверности различий качественных показателей использовались таблицы сопряженности с расчетом показателей χ^2 , с поправкой Йейтса, отношения рисков (ОР) и соответствующие им 95% доверительные интервалы (95% ДИ). (Microsoft Excel, Biostat).

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов ХГС и здоровых составлял соответственно $44,2 \pm 10,3$ и $42,6 \pm 11,4$ лет. Среди больных ХГС преобладали мужчины — 62,4%

(128 человек) и больные с 1 генотипом вируса — 60,0% (123 человека). В контрольной группе пациентов отсутствовали жалобы, в основной группе наличие жалоб зависело от стадии заболевания. При фиброзе печени ≤ 2 баллов по шкале METAVIR (118 человек) у 50 человек (42,4%) выявлена тяжесть в правом подреберье и слабость. При выраженном фиброзе печени ≥ 3 баллов по шкале METAVIR (87 человек) на слабость, тяжесть в правом подреберье жаловались 59 (67,8%) пациентов ($p < 0,001$). Обследование проводилось до начала лечения. Средний показатель ИМТ у больных ХГС составлял $27,9 \pm 13,7$ кг/м², у здоровых — $26,5 \pm 12,4$ кг/м². Инсулинорезистентность (НОМА-ИР $\geq 2,77$) была выявлена у 110 больных ХГС (53,7%), стеатоз печени — у 81 человек (39,5%), фиброз печени ≥ 3 баллов по шкале METAVIR — у 87 человек (42,4%), из них цирроз печени — у 54 (62,1%). Продолжительность инфицирования ХГС (по данным анамнеза) составляла $11,9 \pm 10,5$ лет. У большинства больных ХГС (159 человек — 77,6%) выявлена умеренная биохимическая активность: повышение аланинаминотрансферазы до $2,8 \pm 2,0$ N, аспаратаминотрансферазы до $2,1 \pm 1,5$ N (при нормальных значениях до 30 МЕ/л), гамма-глутамилтранспептидазы до $2,3 \pm 1,2$ N (референтные значения 50 МЕ/л) и щелочной фосфатазы до $1,7 \pm 1,1$ N (нормальные значения 127 МЕ/л).

У пациентов ХГС в сравнении со здоровыми выявлены более высокие показатели холестерина. При анализе липидного спектра установлено возрастание содержания атерогенных субфракций ХС: уровень ХС ЛПНП и суммарный показатель ЛПНП+ЛПОНП (трактуемый как β -липопротеиды), коэффициент атерогенности превышал таковой группы контроля, а сывороточное содержание ЛПВП, АпоА₁ и АпоВ было снижено (табл. 1).

Следует отметить, что полученные данные о повышении уровней холестерина согласуются с результатами исследования Гейвандовой Н.И. с соавт. 2007г. [1], но противоречат ряду исследований, в которых продемонстрирована гипохолестеринемия при ХГС [12, 14].

В группах больных 1 и 3 генотипом ХГС при вирусной нагрузке $\geq 6 \log_{10}$ МЕ/мл показатели липидного профиля пациентов не зависели от генотипа вируса. На фоне высокой вирусной нагрузки стеатоз печени выявлен у 12 пациентов ХГС с 1 генотипом (26%) и 17 больных ХГС с 3 генотипом вируса (53,1%) ($p < 0,001$). Относительный риск возникновения стеатоза печени у пациентов ХГС с 3 генотипом вируса был в 2 раза выше, чем у больных ХГС 1 генотипа ОР-2,0 (95% ДИ — 1,4-2,97). В то же время группы не различались по таким параметрам как ожирение, абдоминальное ожирение, гипергликемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия и продвинутый фиброз печени (≥ 3 баллов METAVIR).

Таблица 1. Показатели липидного обмена у больных ХГС в зависимости от генотипов вируса и вирусной нагрузки

Показатели	Здоровые (n=35)	Вирусная нагрузка ≥6log ₁₀ МЕ/мл		Вирусная нагрузка <6log ₁₀ МЕ/мл	
		Генотип 1 (n=46)	Генотип 3 (n=32)	Генотип 1 (n=77)	Генотип 3 (n=50)
		1	3	4	5
АпоА ₁	1,6±0,3	0,7±0,2 ◊	1,1± 0,4 *◊	0,9± 0,3# ◊	1,0 ±0,5 Δ◊
АпоВ	1,2±0,3	0,8 ± 0,3 ◊	0,8 ±0,3◊	0,7 ± 0,2◊	0,8 ± 0,17 Δ◊
ХС	4,1±0,6	4,8 ± 1,2 ◊	5,0± 1,4 ◊	4,3± 1,5	5,0 ±1,3 Δ◊
ЛПВП	1,3±0,3	1,0 ± 0,3 ◊	0,9 ± 0,2◊	1,0 ±0,4◊	1,0 ± 0,4 ◊
ЛПНП	1,7±0,7	3,2±1,0 ◊	3,5 ± 1,3 ◊	2,9±1,1#◊	3,4 ±1,2 Δ◊
ЛПОНП	0,5±0,1	0,6 ± 0,3 ◊	0,6 ± 0,3 ◊	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2 Δ◊
ТГ	1,4±0,3	1,4 ± 0,7	1,4 ± 0,6	1,1± 0,5 ◊	1,2 ± 0,2 ◊
ЛПНП+ЛПОНП	3,0±0,2	3,8 ± 1,2 ◊	4,1 ± 1,5 ◊	3,3 ±1,2	3,9 ± 0,05 Δ◊
КА	2,2±0,9	4,0±2,0◊	4,6±2,2◊	3,8±2,6◊	4,3±2,3◊

Примечания: ◊ — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой;

* — $p < 0,05$ между пациентами 2 и 3 групп;

Δ — $p < 0,05$ между 4 и 5 группами;

— $p < 0,05$ между 2 и 4 группами;

■ — $p < 0,05$ между пациентами 3 и 5 групп.

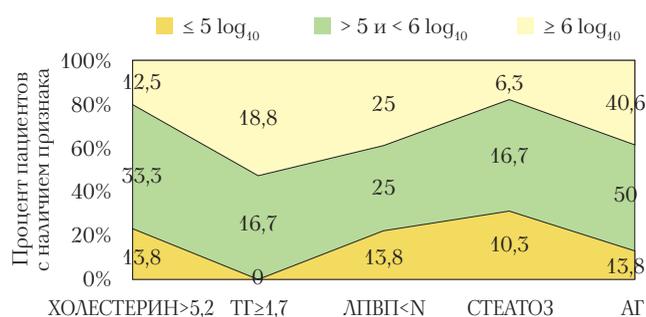
ХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды; КА — коэффициент атерогенности

На фоне низкой вирусной нагрузки у больных ХГС 3 генотипом выявлены более выраженные нарушения липидного обмена. В этой группе больных отмечены более высокие показатели АпоА₁ и АпоВ, но при этом показатели аполипопротеинов были достоверно ниже показателей здоровых лиц. В группах пациентов с низкой вирусной нагрузкой ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) и стеатоз печени достоверно чаще регистрировались при 3 генотипе ХГС, соответственно: ИМТ ≥ 30 кг/м² 20 (40,0%) и 14 (18,2%) ($p=0,003$) ОР-2,2 (95% ДИ — 1,2-2,5), стеатоз: 28 (56%) и 24 (31,2%) ($p=0,002$) ОР-1,8 (95% ДИ — 1,3-2,5). Соответственно на фоне ХГС — 3 генотипа были более высокие показатели холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПНП+ЛПОНП по сравнению с результатами больных с 1 генотипом вируса. При 1 генотипе ХГС чаще выявляли абдоминальное ожирение — 37 (48,1%) и 14 (28%) ($p=0,003$), ОР-1,7 (95% ДИ — 1,2-2,5) и инсулинорезистентность 46 (59,9%) и 20 (40%) ($p=0,018$), ОР-1,5 (95% ДИ — 1,1-2,0), что подтверждает метаболическую теорию развития стеатоза. По гипертриглицеридемии, гипергликемии и фиброзу печени ≥3 баллов METAVIR достоверных различий не выявлено. Липидный профиль пациентов ХГС с 3 генотипом не зависел от уровня вирусной нагрузки, а у больных ХГС 1 генотипом на фоне виремии ≥ 6 log₁₀ МЕ/мл выявлены более низкие показатели АпоА₁ на фоне более высоких показателей ЛПНП.

Для минимизации влияния антропометрических параметров на липидный профиль, была выделена группа больных (n=73) с нормальным весом

(ИМТ < 25 кг/м²) без абдоминального ожирения. В данном случае также доминировал 1 генотип ВГС 47 (64,4%). Стеатоз печени зафиксирован у 7 человек (9,6%), повышение уровня триглицеридов ≥1,7 ммоль/л, как и сахарный диабет 2 типа, выявлены у 8 человек (10,9%), холестерин превышал 5,2 ммоль/л у 12 человек (16,4%), снижение ЛПВП ниже нормы выявлено у 16 больных (21,9%). Гипергликемия (глюкоза > 6,2 ммоль/л) и инсулинорезистентность (НОМА-ИР ≥ 2,77) зафиксированы соответственно у 9 (12,3%) и 28 (38,4%) пациентов. Цирроз печени выявлен у 17 человек (23,3%), а фиброз печени ≥3 баллов METAVIR- у 26 больных (35,6%). Был проведен анализ в зависимости от вирусной нагрузки и нарушений липидного профиля: гипертриглицеридемии и снижения ЛПВП.

На фоне высокой вирусной нагрузки (≥ 6 log₁₀ МЕ/мл) (n=41) выявлены достоверно более высокие показатели триглицеридов по сравнению с группой пациентов с вирусной нагрузкой < 6 log₁₀ МЕ/мл (n=32), соответственно: 1,2±0,6 и 0,9±0,3 ($p=0,04$) и ЛПОНП — 0,5±0,3 и 0,4±0,1 ($p=0,04$). Высокая вирусная нагрузка была сопряжена (критерий χ^2 с поправкой Йейтса) с гипертриглицеридемией ОР-3,8 (95% ДИ 1,5-9,7) ($p < 0,01$), повышением уровня глюкозы выше 6,2 ммоль/л ОР 2,7 (1,2-6,2) ($p < 0,05$), инсулинорезистентностью ОР 1,5 (1,1-2,1) ($p < 0,05$), и сахарным диабетом 2 типа — ОР 11,0 (2,7-45,5) ($p < 0,01$). Наличие стеатоза печени, артериальной гипертензии, неответа на противовирусную терапию не зависело от уровня виремии. Цирроз печени и фиброз ≥3 баллов по шкале METAVIR, напротив,



Примечания:

снижение холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ниже 1,0 ммоль/л у мужчин и 1,2 ммоль/л у женщин
АГ — артериальная гипертензия: повышение систолического артериального давления более 130 мм Нг или диастолического более 85 мм Нг

Рисунок 1. Влияние вирусной нагрузки на параметры липидного обмена у больных ХГС с ИМТ < 25 кг/м².

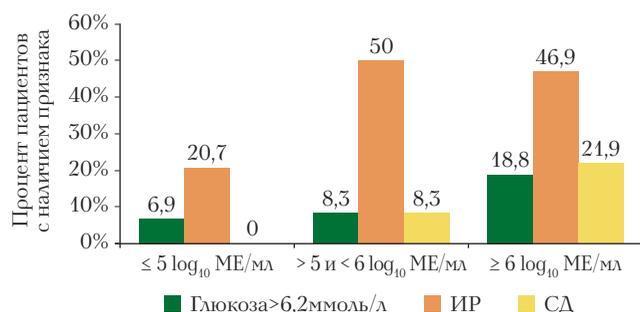


Рисунок 2. Влияние вирусной нагрузки на показатели углеводного обмена у больных ХГС с ИМТ < 25 кг/м².

были сопряжены с более низкой вирусной нагрузкой: ОР 1,8 (95% ДИ 1,1-3,1) ($p < 0,05$) и 1,5 (95% ДИ 1,2-2,2) ($p < 0,05$), что было связано с возрастом пациентов и возрастом инфицирования ВГС. Пациенты с высокой вирусной нагрузкой были достоверно младше больных с низкой нагрузкой, соответственно: $31,8 \pm 6,0$ лет и $45,5 \pm 7$ лет ($p = 0,002$), а возраст инфицирования составлял $22,5 \pm 6,7$ и $34,7 \pm 7,2$ лет ($p = 0,001$) при отсутствии достоверных различий в длительности заболевания.

Для выявления закономерности изменений параметров липидного и углеводного обменов в зависимости от величины вирусной нагрузки, было выделено три группы: с вирусной нагрузкой $\leq 5 \log_{10}$ ($n = 29$), > 5 и $< 6 \log_{10}$ ($n = 12$) и $\geq 6 \log_{10}$ ($n = 32$). Наибольшее количество больных с повышением холестерина $> 5,2$ ммоль/л отмечено в группе с вирусной нагрузкой > 5 и $< 6 \log_{10}$; ОР 2,4 (95% ДИ 1,3-4,1) ($p < 0,001$) (рис.1).

Анализ произвольных таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 выявил увеличение больных с гипертриглицеридемией ($p < 0,04$), стеатозом печени ($p < 0,05$) и наличием артериальной гипертензии ($p < 0,04$) с увеличением вирусной нагрузки, причем наиболее выраженные изменения зарегистрированы в группе пациентов с вирусной нагрузкой > 5 и $< 6 \log_{10}$ МЕ/мл. В этой же группе больных чаще регистрировалось снижение ЛПВП ниже нормы, но достоверных межгрупповых различий не получено.

При анализе произвольных таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 с поправкой Йейтса выявлена достоверная зависимость увеличения глюкозы $> 6,2$ ммоль/л ($p < 0,05$), инсулинорезистентности ($p < 0,01$), количества больных с сахарным диа-

Таблица 2. Относительный риск нарушений параметров липидного и углеводного обмена у больных ХГС с ИМТ < 25 кг/м² в зависимости от вирусной нагрузки

Факторы	ОР (95% ДИ)		
	ВН $\leq 5 \log_{10}$ (1)	ВН > 5 и $< 6 \log_{10}$ (2)	ВН $\geq 6 \log_{10}$ (3)
	1-2	2-3	1-3
АГ	3,6(2,0-6,0)	0,8(0,6-1,1)	2,9(1,7-5,0)
ХС > 5,2 ммоль/л	2,4(1,3-4,1)	2,5(1,4-4,5)	0,9(0,5-1,9)
ТГ > 1,7 ммоль/л	17(2,3-125,3)	1,1(0,6-2,0)	19(2,6-139,2)
Глюкоза крови > 6,2 ммоль/л	2,4(1,6-3,7)	2,4(1,1-5,2)	2,7(1,2-6,2)
СД 2 типа	9,0(1,1-69,7)	2,8(1,3-5,9)	22,0(3,0-160,1)
НОМА-ИР $\geq 2,77$	2,4(1,6-3,7)	0,9(0,7-1,3)	2,2(1,5-3,5)
Стеатоз печени	1,7(0,8-3,5)	0,4(0,1-0,9)	0,6(0,2-1,6)
F ≥ 3 баллов METAVIR	1,3(1,0-1,8)	0,6(0,4-0,8)	0,7(0,5-1,1)
Цирроз печени	1,8(1,1-2,7)	0,4(0,2-0,6)	0,7(0,4-1,2)

бетом 2 типа ($p < 0,01$) при увеличении вирусной нагрузки (рис.2).

Как видно из таблицы 2, при увеличении вирусной нагрузки $> 5 \log_{10}$ МЕ/мл (группы 1-2) значительно возрастал риск гипертриглицеридемии, сахарного диабета и артериальной гипертензии. При увеличении вирусной нагрузки $\geq 6 \log_{10}$ МЕ/мл (группы 1-3) указанные риски сохранялись, причем риск возникновения сахарного диабета 2 типа увеличился в 2,4 раза.

При сравнении больных с вирусной нагрузкой $> 5 \log_{10}$ и $< 6 \log_{10}$ МЕ/мл и $\geq 6 \log_{10}$ МЕ/мл (группы 2-3) сохранялся риск увеличения холестерина

$> 5,2$ ммоль/л, глюкозы $> 6,2$ ммоль/л и сахарного диабета 2 типа. По другим параметрам риски отсутствовали в силу того, что на фоне увеличения вирусной $\geq 6 \log_{10}$ МЕ/мл выявленные нарушения либо сохранялись, либо несколько уменьшались.

При анализе параметров углеводного и липидного обменов в зависимости от уровня ЛПВП выявлена достоверная сопряженность повышения триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л ($p < 0,001$), ОР 6,2 (95% ДИ 2,5-15,3), глюкозы $> 6,1$ ммоль/л ($p < 0,001$) у пациентов с уровнем ЛПВП $< N$ ммоль/л (таблица 3). Несмотря на то, что ИМТ и отношение ОТ/ОБ не превышали нормальные значения, они были достоверно выше в группе пациентов с ЛПВП $< N$ ($p = 0,01$) и ($p = 0,04$).

Таблица 3. Сравнительный анализ параметров липидного и углеводного обменов у пациентов ХГС с ИМТ < 25 кг/м² в зависимости от уровня липопротеидов высокой плотности и триглицеридов.

Факторы М±SD (n=73)	ЛПВП<N (n=16/12)	ЛПВП N (n=57/48)	ТГ>1,7 (n=8/7)	ТГ<1,7 (n=65/53)
Генотип 1 n (%)	12 (75%)	35(61,4%)	7(87,5%)	40(61,5%)***
ИМТ (кг/м ²)	23,4±1,4	21,9±1,8**	23,4±0,9	22,4±1,9**
ОТ (см)	76,3±8,1	71,9±9,6	75,6±8,3	72,6±9,6
ОТ/ОБ	0,8±0,1	0,73±0,01*	0,76±0,1	0,75±0,1
ХС ммоль/л	3,6±1,5	4,5±0,9*	5,2±0,8	4,2±1,1*
ТГ ммоль/л	1,6±0,5	0,9±0,4***	2,2±0,2	0,9±0,3***
ЛПВП ммоль/л	0,6±0,2	1,3±0,3***	0,8±0,2	1,2±0,4**
ЛПНП ммоль/л	2,4±1,0	2,9±0,8	4,3±0,9	2,7±0,9*
ЛПОНП ммоль/л	0,7±0,2	0,4±0,2***	1,0±0,1	0,4±0,1***
КА	4,6±2,0	2,6±0,7**	5,9±1,8	2,7±0,8***
Глюкоза крови ммоль/л	5,5±1,3	5,2±1,5	6,3±3,1	5,4±0,97
Инсулин мкМЕ/мл	12,4±8,3	9,2±5,9	15,1±10,5	9,2±5,7
НОМА-ИР	3,1±2,1	2,1±1,5	3,5±2,4	2,2±1,5
Глюкоза крови $> 6,2$ ммоль/л n (%)	4(25%)	5(8,8%)*	1 (12,5%)	8(12,3%)
ТГ $> 1,7$ ммоль/л n (%)	5(31,3%)	3(5,3%)***	8(10,9%)	65(89,1%)
ХС $> 5,2$ ммоль/л n (%)	3(18,8%)	9(15,8%)	4 (50%)	8(12,3%)***
НОМА-ИР $\geq 2,77$ n (%)	9(56,3%)	19(33,3%)**	6(75%)	22(33,8%)***
СД 2 типа n (%)	1(6,3%)	7(12,3%)	1(12,5%)	7(10,8%)
Стеатоз n (%)	2(12,5%)	5(8,8%)	3 (37,5%)	4(6,2%)***
АГ n (%)	7 (43,8%)	12(21,1%)**	4 (50%)	15(23,1%)***
Неответ на лечение n (%)	10 (83,3%)	26(54,2%)***	4(57,1%)	32(60,4%)
Цирроз n (%)	8(50%)	9(15,8%)***	1(12,5%)	16 (24,6%)
F ≥ 3 баллов n (%)	10(62,5%)	16(28,1%)***	2 (25%)	24(36,9%)
Вирусная нагрузка	5,6±0,9	5,5±1,2	6,2±0,4	5,4±1,2**
ВН $\geq 6 \log_{10}$ МЕ/мл	8(50%)	24(42,1%)	6(75%)	26(40%)***

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ в сравниваемых группах больных;

В числителе количество пациентов, в знаменателе — количество больных, получивших противовирусную терапию. ВН — вирусная нагрузка; АГ — артериальная гипертензия

В данном случае нашло подтверждение взаимосвязи ЛПОНП и триглицеридов с формированием инсулинорезистентности [13], так как уровень триглицеридов и ЛПОНП были достоверно выше в группе больных с ЛПВП < N на фоне достоверно чаще встречающейся инсулинорезистентности ОР 1,7 (95% ДИ 1,2-2,4). Относительный риск не ответить на противовирусную терапию составлял 1,5 (95% ДИ 1,3-1,9), а риск развития цирроза и продвинутого фиброза печени ($F \geq 3$ баллов) был 3,1 (95% ДИ 1,9-5,1) и 2,3 (95% ДИ 1,6-3,2).

Уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л был сопряжен с 1 генотипом вируса — ОР 1,4 (95% ДИ 1,2-1,7), гиперхолестеринемией — ОР 4,2 (95% ДИ 2,4-7,3), инсулинорезистентностью ОР 2,1 (95% ДИ 1,6-2,9), стеатозом печени ОР 6,3 (95% ДИ 2,8-14,3) и высокой вирусной нагрузкой — ОР 1,9 (95% ДИ 1,4-2,4). В липидограмме выявлена вторичная атерогенная дислипидемия: достоверно более высокие показатели ЛПНП, ЛПОНП, ЛПНП+ЛПОНП на фоне более низких значений ЛПВП, что характерно для фенотипа IIb по D. Fredrickson (1970).

Заключение

У больных хроническим гепатитом С выявлены нарушения липидного обмена в виде увеличения показателей холестерина и его атерогенных субфракций на фоне угнетения синтеза аполипопротеинов A₁ и В. Изменения липидного обмена различались в зависимости от генотипа HCV. Формирование стеатоза печени было сопряжено с 3 генотипом вируса, причем на фоне высокой вирусной нагрузки отсутствовала связь с антропометрическими данными, а на фоне низкой вирусной нагрузки наличие стеатоза печени у больных ХГС 3 генотипом было сопряжено с ожирением и нарушением липидного обмена. Для больных ХГС 1 генотипом на фоне высокой вирусной нагрузки происходило угнетение синтеза белка транспортёра АпоА₁ и увеличение синтеза ЛПНП, было характерно абдоминальное ожирение и формирование инсулинорезистентности. Патогенетический механизм формирования стеатоза зависел от уровня вирусной нагрузки у больных с 3 генотипом вируса, а при 1 генотипе, возможно, был связан с вирус-индуцированной инсулинорезистентностью.

У пациентов с нормальным весом без абдоминального ожирения вирусная нагрузка $\geq 6 \log_{10}$ МЕ/мл была сопряжена с дислипидемией IV типа по D. Fredrickson (1970): увеличением синтеза триглицеридов и ЛПОНП, а также гипергликемией, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом. Продвинутая стадия фиброза печени и неответ на лечение были сопряжены со снижением липопротеидов высокой плотности ниже нормы. При увеличении вирусной

нагрузки $> 5 \log_{10}$ МЕ/мл значительно возрастал риск нарушений липидного и углеводного обменов. Поскольку нарушения липидного обмена происходят у больных ХГС даже без избыточного веса и абдоминального ожирения и приводят к формированию стеатоза печени, инсулинорезистентности, повышают риск формирования продвинутой стадии фиброза и неуспеха противовирусной терапии, необходима своевременная коррекция нарушений обмена липидов, что улучшит прогноз и эффективность лечения хронического гепатита С.

Ⓐ

Список литературы:

1. Гейвандова Н.И., Ягода А.В., Гурницкая М.В., Первушин Ю.В. Вирус-ассоциированные нарушения липидного обмена при хроническом гепатите С. Клиническая гепатология. 2007; 3(4): 25-28
2. Семендяева М.Е. Неалкогольная жировая болезнь печени как медицинская и социальная проблема. Клиническая практика. 2012; 2: 71-80
3. Angulo P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. N. Engl. J. Med. 2002; 346(16): 1221-1231.
4. Ascione A., Tartaglione T., Di Costanzo G.G. Natural history of chronic hepatitis C virus infection. Dig. Liver Dis. 2007; 39(Suppl. 1): 4-7.
5. Chung W.J. Chronic hepatitis C and insulin resistance Korean J. Gastroenterol. 2012; 59(4): 268-274.
6. Cobbold J.F., Cox I.J., Brown A.S. et al. Lipid profiling of pre-treatment liver biopsy tissue predicts sustained virological response in patients with chronic hepatitis C. Hepatol. Res. 2012; 42(7): 714-720.
7. Daniel J.F., Mohamed L.H., Mathieu L., et al. Hepatitis C Virus, Cholesterol and Lipoproteins — Impact for the Viral Life Cycle and Pathogenesis of Liver Disease. Viruses. 2013; 5: 1292-1324.
8. Hwang S.J., Lee S.D. Hepatic steatosis and hepatitis C: Still unhappy bedfellows? J. Gastroenterol. Hepatol. 2011; 26(Suppl 1): 96-101.
9. Moucari R., Asselah T., Cazals-Hatem D. et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. Gastroenterology. 2008; 134: 416-423.
10. Patton H.M., Patel K., Behling C. et al. The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients. J. Hepatol. 2004; 40: 484-490.
11. Perlemuter G., Sabile A., Letteron P. et al. Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral related steatosis. Fed. Amer. Soc. Exp. Biol. J. 2002; 16: 185-194.
12. Poynard T., Ratziu V., McHutchison J. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. J. Hepatol. 2003; 38(1): 75-85.
13. Reaven G.M. Compensatory hyperinsulinemia and the development of the atherogenic lipoprotein profile. The price paid to maintain glucose homeostasis in insulin-resistant individuals. Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. 2005; 34: 49-62.
14. Serfaty L., Andreani T., Giral P. et al. Hepatitis C virus induced hypobetalipoproteinemia: a possible mechanism for steatosis in chronic hepatitis C. J. Hepatol. 2001; 34: 428-434.

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

Л.О. Понежева¹, Ж.Б. Понежева^{2*}, А.Н. Купченко²

¹ — Кафедра клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва, Россия

² — ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва, Россия

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ С АТОПИЯМИ

L.O. Ponezheva¹, Zh.B. Ponezheva², A.N. Kupchenko²

¹ — Department of Clinical Immunology and Allergy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

² — Central Research Institute of Epidemiology, Federal Supervision Service for Consumer Rights Protection and People's Welfare, Moscow, Russia

PECULIARITIES OF ACUTE RESPIRATORY DISEASES IN PATIENTS WITH ATOPY

Резюме

В работе определены клиничко-иммунологические особенности течения ОРВИ у больных с атопиями и проведена оценка клинической эффективности трансфер фактора у больных с выраженной иммунной недостаточностью.

Подчеркнута роль респираторных инфекций как важнейших триггеров обострений атопий и причины их более тяжелого и длительного течения. Описаны механизмы того, как респираторные вирусы потенцируют хроническое воспаление и ремоделирование дыхательных путей. Роль возбудителей ОРВИ у больных с атопиями заслуживает большего практического внимания и на пути к оптимизации терапии.

Ключевые слова: респираторные вирусы, атопии, вторичная иммунная недостаточность, иммуномодулятор.

Abstract

In the work identified clinical and immunological characteristics of the course of ARVI patients with atopy and assessed the clinical efficacy of transfer factor in patients with severe immune deficiency.

Emphasized the role of respiratory infections as the most important triggers of exacerbations of atopy and causes more severe and prolonged course. Describes the mechanisms of how respiratory viruses potentiate chronic inflammation and remodeling of the airways. The role of the causative agents of ARVI in patients with atopy deserve more practical attention towards and optimization of therapy.

Keywords: respiratory viruses, atopy, secondary immunodeficiency, immunomodulator.

IgE — иммуноглобулин E, Rv — риновирус, БА — бронхиальная астма, ВИН — вторичная иммунная недостаточность, ИРИ — иммунорегуляторный индекс, ИФН — интерферон, НК — натуральные киллеры, ОРВИ — острые респираторные вирусные инфекции, ОРЗ — острые респираторные заболевания, ТФ — Трансфер фактор, ХОБЛ — хронические обструктивные заболевания легких

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) представляют собой большую этиологически разнородную группу инфекционных болезней, протекающих с поражением верхних дыхательных путей, трахеи и бронхов, характеризующихся определенным сходством патогенеза и клинических проявлений. В большинстве случаев (70–80%) респираторные заболевания обусловлены вирусной инфекцией. Медицинское и социально-экономическое значение этой патологии определяется масштабами распространенности и ее активной ролью в патогенезе много-

численных осложнений со стороны различных органов и систем. Одним из факторов риска рецидивов острых респираторных заболеваний и более тяжелого ее течения является аллергия. Аллергические заболевания представляют одну из трудноразрешимых и актуальных задач современной медицины. Мировая статистика доказывает стремительный рост такой патологии (до 20%). Сегодня каждый пятый житель на Земле страдает какой-либо формой атопической патологии. По прогнозам ВОЗ, именно атопические состояния займут первое место в общей структуре

*Контакты. E-mail: doktorim@mail.ru. Телефон: (903) 145-50-07

заболеваемости XXI века. Вместе с тем имеющиеся традиционные антигистаминные препараты зачастую характеризуются низкой эффективностью, их действие, в основном, связано с частичной блокадой гистаминовых рецепторов и нередко сопровождается нежелательными побочными эффектами. Известно, что патогенетические механизмы развития аллергии лежат, прежде всего, в нарушении направленности дифференциации Т-лимфоцитов, снижения активности Т-супрессорных клеток и излишнем образовании Ig E. Активация тучных клеток и их дегрануляция является конечным этапом этой цепи. Поиск средств, влияющих на различные звенья атопических реакций, является актуальным и перспективным. Для этих целей, с нашей точки зрения, оптимально подходят клеточные цитокины, регулирующие активность супрессорных клеток [1].

Известно, что острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) (респираторно-синцитиальная, риновирусная, парагрипп, грипп) обладают способностью индуцировать синтез иммуноглобулина E (IgE) и образование специфических IgE-антител. Персистирующие воспалительные изменения в слизистой оболочке респираторного тракта пациентов с аллергическим ринитом, поллинозом, бронхиальной астмой и атопическим дерматитом способствуют снижению противомикробной и противовирусной защиты. Во многом это связано с особенностями патогенеза аллергического воспаления, в основе которого лежат реакции замедленного типа. Патологическими эффектами воздействия гистамина на H_1 -рецепторы являются повышение проницаемости сосудистой стенки, микроциркуляторные нарушения, отек и гиперемия слизистой оболочки. Клинические проявления перечисленных изменений характеризуются возникновением назальной обструкции, ринореи, парестезий в полости носа, головной боли. Обсуждая особенности патогенеза у пациентов с аллергией, следует отметить, что, повышенная восприимчивость больных с аллергией к ОРВИ связана с угнетением функциональной активности локальных механизмов защиты слизистой оболочки и сопровождается закономерными изменениями на клеточном и гуморальном уровнях и реактивацией аллергического воспаления [1].

Механизмы иммуносупрессивного действия респираторных вирусов, провоцирующие бактериальные суперинфекции, разнообразны: подавление функции нейтрофилов, усиление их апоптоза, угнетение функции естественных киллеров (NK-клеток) и моноцитов, а также истощение альвеолярных макрофагов [2]. В исследованиях последних 10-15 лет с применением молекулярных методов определения патогенов установлено, что вирусы присутствуют в респираторном тракте у 47-56% больных с обострением бронхиальной астмы (БА) и хронических obstructивных заболеваний легких (ХОБЛ) [3].

В недавнем систематическом обзоре, в котором проанализированы данные восьми оригинальных работ по верификации респираторных вирусов при их обострениях наиболее часто (17,3%) обнаруживали риновирусы, затем вирус гриппа — 7,4%, респираторно-синцитиальный вирус — 5,3%, коронавирусы — 3,1%, вирусы парагриппа — 2,6%, аденовирус — 1,1%, метапневмовирус человека — 0,7% [4]. Результаты мета-анализа подтверждают значимость респираторных вирусов, в первую очередь риновируса, как индукторов острых эпизодов ухудшения симптомов БА, требующих изменения терапии [5]. Взаимодействие между вирусами и бактериями в патогенезе респираторных инфекций достаточно широко освещено в литературе. Вирусы потенцируют развитие вторичных бактериальных инфекций путем нарушения эпителиального барьера, усиления адгезии бактерий за счет стимуляции экспрессии адгезионных молекул на эпителиальных клетках, дисфункции различных компонентов иммунной системы [7]. Установлено, что существует взаимосвязь вирусной провокации и пневмококковой инфекции. В последнее время уточняется роль интерферонов (ИФН) I и III типа — центрального звена врожденной противовирусной защиты — в предотвращении/развитии респираторных инфекций и обострении хронических заболеваний легких. В ряде исследований установлено угнетение продукции ИФН I, II и III типов у больных астмой, муковисцидозом и ХОБЛ. Недостаточность выработки этих цитокинов с одной стороны ведет к преобладанию Т-хелпер-2-зависимых иммунных реакций, а с другой стороны — к дефициту врожденной противовирусной защиты и клеточных иммунных реакций, направленных на вирус-инфицированную клетку [8]. Считается патогенетически обоснованным назначение антигистаминных препаратов при ОРВИ у пациентов с аллергией. В большинстве исследований отмечено положительное влияние антигистаминных препаратов и деконгестантов на динамику назальных симптомов. Частым проявлением атопии и/или респираторных инфекций является длительный непродуктивный кашель [1].

Недостижимость эффективного контроля сезонной заболеваемости ОРВИ с помощью вакцинации и этиотропной химиотерапии говорит о необходимости применения препаратов, воздействующих на наиболее универсальные врожденные механизмы противовирусной защиты, на этапах сезонной/экстренной профилактики и лечения этих заболеваний [7]. Среди препаратов, действующих на врожденное звено иммунитета с детально изученной клинической эффективностью, выделяются препараты бактериального происхождения и интерфероны, которые широко используются для профилактики и лечения ОРВИ. Альтернативными средствами в профилактике и терапии ОРВИ при инфекции дыхательных путей являются индукторы интерферона [8].

У пациентов с аллергическими заболеваниями ICAM-1 (повышение которого связано с наличием минимального персистирующего воспаления) является рецептором для 90% риновирусов, использующих межклеточные молекулы адгезии для проникновения в эпителиальные клетки человека. Это в значительной степени объясняет склонность больных аллергией к частым ОРВИ [5].

Рациональным подходом к иммунотерапии и иммунопрофилактике ОРВИ является модуляция приобретенного иммунитета, коррекция врожденного иммунитета, а также нормализация количественного и качественного состава кишечной микробиоты, и в каждом из этих направлений в последние годы ведутся исследования и имеются результаты. Одним из значимых иммуномодуляторов считается трансфер-фактор (ТФ). Трансфер-фактор (фактор переноса) — молекула белкового типа, состоящая из 44 аминокислот, отвечающая за передачу иммунной информации между иммунными клетками организма, имеет массу 3 500 — 10 000 дальтон; относится к цитокинам; образуется сенсибилизированными лимфоцитами под влиянием специфического антигена. Имеется обоснованное мнение, что трансфер-фактор представляет собой молекулы двуспиральной РНК, которые устойчивы к действию РНК-азы. Это позволяет сделать выводы, что трансфер-фактор представляет собой информационную молекулу или дерепрессор [9]. Использование ТФ в дополнение к существующим методам лечения рекомендовано методическим письмом МЗ РФ № 14/231 от 2004 г. [10] для широкого применения в медицинской практике в качестве средства иммунореабилитации при различных заболеваниях, позволяющего значительно увеличить частоту благоприятных исходов и довести до минимума побочные воздействия на организм. Препарат включает в себя сбалансированную смесь из трех функционально различных фракций, способных обеспечить эффективный иммунный ответ. Первую фракцию представляют индукторы. Они обеспечивают готовность иммунной системы, стимулируют клеточный иммунитет. Вторая фракция — супрессоры, отвечают за регуляцию интенсивности иммунного ответа, предотвращают аутоиммунные реакции. Третья антиген-специфическая фракция позволяет обучить иммунную систему быстро распознавать различные микроорганизмы. Стоит отметить, что каждая фракция способствует повышению адаптивных возможностей иммунитета. ТФ обладает противомикробным и противовирусным свойствами и антиоксидантным, адаптогенным действием.

Препарат обладает высокой активирующей способностью воздействия на иммунную систему, широким спектром действия, абсолютно безопасен и безвреден, применяется перорально в виде желатиновых капсул, не вызывает побочных действий, оди-

наково эффективен для взрослых и детей. Продукты из линии Трансфер Факторов сертифицированы, выпускаются в США, применяются в различных странах мира в качестве пищевой добавки, обладающей высокой иммунокорректирующей активностью. О профилактических и лечебных свойствах Трансфер Фактора плюс имеется обширная литература, в которой обобщены результаты публикаций в зарубежной печати [11, 12].

Целью работы явилось определение клинико-иммунологических особенностей течения ОРВИ у больных с атопиями и оценка клинической эффективности Трансфер фактора.

Обследовано 86 больных ОРВИ с атопиями в анамнезе. В группе наблюдения пациенты в возрасте от 18 до 75 лет, из них 65% мужчин и 35% женщин. Из числа наблюдаемых больных в возрасте от 18 до 29 было 45%; от 30 до 49 лет — 33%; в возрасте от 50 до 64 лет — 14%; лица старше 65 лет составили 8%; уровень IgE у всех больных был выше 100 ед, эозинофильный катионный белок был повышен у 91% больных.

У 36 больных ОРВИ с атопиями в ходе исследования выявлена вторичная иммунная недостаточность (ВИН) с понижением уровня иммунорегуляторного индекса (ИРИ) менее 1,5. Из них: аллергический риноконъюнктивит у 16 больных, бронхиальная астма у 11 больных и атопический дерматит у 9 больных. Эта группа характеризуется частыми респираторными инфекциями (более 5 раз в год). Все больные проходили стандартное клиническое обследование, включающее сбор анамнеза, физикальный осмотр, клинический анализ мочи и крови, исследование органов грудной клетки, определялись показатели иммунограммы, интерферонового статуса. Больные находились под амбулаторным наблюдением в НКДЦ, КДЦ, ИКБ № 2 в течение 3 мес. Диагноз устанавливался на основании типичной клинической картины заболевания и подтверждался выявлением специфических антител в ИФА, ПЦР анализом с определением генетического материала респираторных вирусов в носоглоточном секрете (тест-системы «Ампли-Сенс» производства ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора и комплект реагентов «ОРВИ-16» производства «ДНК-Технология», Россия).

Результаты лечения оценивали по длительности и тяжести заболевания, наличию осложнений, показателей иммунного и интерферонового статусов в динамике. Полученные данные подвергнуты статистической обработке. Различия между сравниваемыми величинами признавались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Основные жалобы при обращении: слабость, ломота в теле, ринорея, першение и боль в горле, приступы

кашля, у лиц старше 65 лет отмечался выраженный интоксикационный синдром, сопровождающийся фебрильной лихорадкой. Как показали наши исследования, у обследованных больных ОРВИ в 57% случаев отмечалось повышение температуры (чаще до субфебрильных цифр), 21,4% пациентов жаловались на головную боль, 42,9% — на слабость и недомогание, у 21,2% отмечалась сонливость, кашель наблюдался у 39%. В 47% случаев были выявлены осложнения в виде обструктивного бронхита, обострение БА у 7 больных, ринита у 9 больных. У всех наблюдаемых лиц старше 65 лет ОРВИ протекала с осложнениями. В общем анализе крови уровень лейкоцитов у больных ОРВИ без осложнений составил $6,2 \pm 0,4$; у пациентов с ОРВИ, осложненной пневмониями, лейкоцитоз до $14,7 \pm 2,0$ ($p < 0,01$); у больных ОРВИ с бронхитом количество лейкоцитов $9,8 \pm 0,5$ ($p < 0,05$). Отмечено снижение частоты случаев сочетанного инфицирования двумя и более вирусами в этой группе: риновирус (Rv) обнаружен у 15 больных, у 3 пациентов Rv в сочетании с бактериальной флорой, респираторно-синцитиальная инфекция выявлена у 2 больных, у 12 пациентов разная флора (*Chlamydia pneumoniae* — 2 случая; у 5 — рост условно-патогенной бактериальной флоры в значимых титрах; 4 случая — *Staphylococcus aureus*, 2 случая — *Klebsiella pneumoniae*). У всех пациентов с Rv клинические проявления ОРВИ были ярче, отмечалось усиление картины атопического дерматита и бронхообструкции различной степени. В ходе исследований у этих больных выявлено значимое снижение ИРИ (CD4/CD8), количества и функциональной активности натуральных киллеров (CD16), нарушения в НСТ-тесте.

Противовирусную терапию получали 90% больных, антибактериальная терапия назначена 57% пациентов, из них сочетанная схема лечения применялась у 38% лиц (на фоне стандартной терапии по атопии).

Проведенные исследования показывают, что у больных с атопиями ОРВИ протекает клинически тяжелее и с более затяжным течением; так у 74% заболевание протекало в среднетяжелой форме, тяжелая форма наблюдалась у 21% больных, легкое течение у 5% больных.

Выявлена иммунная недостаточность у 41%, о чем свидетельствуют выраженная Т-лимфоцитопения, снижение содержания CD4 в 58%, умеренное повышение уровня CD8 у 62% больных, относительное увеличение количества В-лимфоцитов у 42% больных, а уровень НК-клеток снижен у 87% больных. Снижение иммунорегуляторного индекса достоверно у 36 больных, при этом у 32 пациентов (83%) выявлено статистически значимое снижение пролиферативного ответа Т-лимфоцитов при стимуляции ФГА, что характеризует снижение функциональной активности Т-лимфоцитов ($p < 0,01$).

У большинства больных ОРВИ значимое снижение функции нейтрофильных фагоцитирующих клеток ($p < 0,05$), при этом у 29 пациентов (80,5%) отмечалась функциональная несостоятельность фагоцитов в НСТ-тесте.

У 60–80% взрослых больных при обострении бронхиальной астмы выявляются респираторные вирусные патогены: в 2/3 случаев — риновирусы, RSV и возбудители гриппа — реже. Одним из возможных механизмов высокой частоты ассоциации респираторных вирусов и обострения астмы считали угнетение продукции ИФН I, II и III типов, которая, с одной стороны, ведет к преобладанию Th2-зависимых иммунных реакций, лежащих в основе патогенеза астмы, а с другой стороны — к дефициту врожденной противовирусной защиты и Т-клеточных иммунных реакций, направленных на вирус-инфицированную клетку [8]. Таким образом, формируется замкнутый круг: склонность к аллергии провоцирует внедрение респираторных вирусов, а затем вирусы способствуют развитию клинических симптомов аллергии.

У пациентов с аллергией в схему терапии ОРВИ в настоящее время рекомендуют включать антигистаминные препараты последнего поколения. Одним из препаратов этой группы лекарственных средств является цетиризин, отличающийся благоприятными фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками. Благодаря быстрому началу эффекта и длительному действию он эффективно купирует симптомы аллергических заболеваний: уменьшает ринорею, парестезии в носу, частоту чихания. Помимо блокады H_1 -рецепторов, способствует снижению экспрессии молекул межклеточного взаимодействия, угнетает миграцию эозинофилов и минимизирует клинические проявления поздней фазы IgE-зависимой аллергической реакции. Показана высокая терапевтическая эффективность и хорошая переносимость цетиризина в комплексном лечении ОРВИ у больных с атопиями.

Пациенты с ОРВИ на фоне ВИН были разделены на 2 группы, равнозначные и сопоставимые по возрасту больных. Первая группа — со стандартной противовирусной терапией (Виферон, арбидол, тилорон) $n=20$ (1гр) получали терапию согласно протоколам ведения больных ОРВИ. Вторая группа — 16 больных ОРВИ с атопиями на фоне сниженного уровня ИРИ и натуральных киллеров (НК) назначен Трансфер фактор /Трансфер фактор плюс по 1 капс. 3 раза во время еды от 1 до 3 месяцев.

На фоне терапии наблюдалась стимуляция микробицидной системы нейтрофильных гранулоцитов и цитотоксической активности НК-клеток, повышение активности лимфоцитов-киллеров, увеличение цитотоксического потенциала НК-клеток (с его помощью происходит неспецифическая активация

макрофагов, завершается процесс фагоцитоза). Использование Трансфер Фактора в виде компонента питания как БАД открывает новые перспективы модулирования локальных (в пределах желудочно-кишечного тракта) и общих иммунных реакций при пищевой аллергии, атопических кожных реакциях и при заболеваниях, в патогенезе которых ведущее место занимают атопические реакции [9]. После назначения Трансфер Фактора в комплексе с традиционной терапией уже через 7-10 дней значительно уменьшался зуд, шелушение и резко сокращалось количество высыпаний на коже у больных атопическим дерматитом, при продолжении приема препарата до месяца и более у всех пациентов наступала ремиссия у большинства больных.

Показано, что терапия с Трансфер Фактором сопровождалась достоверным сокращением сроков заболевания, быстрее проходили симптомы. Препарат хорошо переносился больными, никаких побочных явлений не отмечено. Ослабление интенсивности симптомов заболевания отмечалось у всех пациентов, получивших Трансфер Фактор с 3 дня лечения. Средняя продолжительность случая ОРВИ в основной группе (на фоне использования препарата Трансфер Фактор) составила $5,0 \pm 1,0$ суток, в группе контроля — $10,08 \pm 5,23$.

Амбулаторное наблюдение в течение 3 месяцев за пациентами, получившими ТФ, выявило увеличение продолжительности ремиссии и уменьшение частоты последующих ОРЗ, отмечалось статистически значимое сокращение времени рецидива основного заболевания, уменьшение продолжительности следующего рецидива, менее выражены были симптомы атопии и местные проявления.

Установлено, что применение препарата влияло на содержание субпопуляций лимфоцитов (таблица 1) и пролиферативную активность Т-клеток, не оказывало негативное воздействие на показатели иммунного статуса, при этом у больных происходило значимое (на 23,6%) повышение содержания НК

до 10-11%. В контрольной группе, получавшей традиционное лечение, значимого увеличения показателей НК-клеток не было. Полученные данные подтверждают, что Трансфер Фактор является специфическим иммуномодулятором.

Факторы гуморального иммунитета (IgA, IgM, IgG) значимо не отличались от контрольных значений в зависимости от терапии, а уровень ИФН γ/α , который был достоверно снижен у всех больных ОРВИ с атопиями. С выраженным угнетением интерфероновой системы 2-3 степени у всех больных с ВИН. Показатели интерферонового статуса стабилизировались после лечения у 57% больных (3 мес.) с улучшением степени угнетения на 1-2 степени, при этом значимой динамики в ИФН-статусе не было в контрольной группе.

Таким образом, применение Трансфер фактора в комплексной терапии ОРВИ у больных с атопиями приводило к достоверному сокращению времени заболевания и уменьшению тяжести заболевания, а также повышению качества жизни пациентов, что указывает на целесообразность включения препарата в комплексную терапию ОРВИ у больных с атопиями при выраженной иммунной недостаточности.

Заключение. У больных с атопиями развиваются выраженные нарушения клеточного звена иммунной системы, которые проявляются как уменьшением количества Т-лимфоцитов за счет CD4+клеток, CD16+ (НК-клеток) так и снижением их функциональной полноценности. Установлена тесная взаимосвязь между тяжестью клинических проявлений, степенью вентиляционных нарушений с одной стороны и нарушениями клеточного звена иммунной системы и дисбалансом интерфероновой системы с другой. Базисная терапия у этих больных не приводит к нормализации функции иммунной системы и баланса интерфероновой системы.

Введение в комплекс лечения иммуномодулятора ТФ оказывает нормализующее влияние на показатели

Таблица 1. Показатели иммунитета при ОРВИ у больных с атопиями на фоне ВИН в зависимости от терапии

Показатели %	До лечения N=36	Стандартная терапия N=20	+ТФ N=16
CD3	57,2±1,9	57,9±2,1	60,7±1,1
CD4	31,5±1,1	31,7±1,9	37,5±1,1* P<0,05
CD8	25,1±2,1	24,9±1,2	22,7±1,2* P<0,05
CD16	8,1 ± 0,9	9,1± 0,9	10,8 ± 0,6* P<0,05
ИРИ (CD4/CD8)	1,1± 0,7	1,37± 0,09	1,75 ± 0,1* P<0,05
CD19	14,9± 0,7	13,9±0,89	13,1± 0,8

Примечание: * — достоверность $p < 0,05$ по отношению к группе до лечения; $P < 0,05$ достоверность между группами

иммунитета, что благоприятно сказывается на клиническом течении ОРВИ и увеличивает продолжительность ремиссии основного заболевания.

Полученные данные о закономерных изменениях активации исходно сниженного клеточного звена иммунитета и стабилизации интерфероновой системы свидетельствуют об эффективности Трансфер фактора как препарата патогенетического звена, обладающего противовоспалительным, антиоксидантным и иммуномодулирующим свойствами.



Список литературы:

1. Калюжин О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. — М., — 2014. — С. 140
2. Караулов А.В., Ликов В.Ф. Иммунотерапия респираторных заболеваний. Руководство для врачей. — М., — 2004. — С. 32
3. Rudan I., O'Brien K. L., Nair H. et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries. J Glob Health. 2013; 3 (1): 10401. doi: 10.7189/jogh.03.010401.
4. Hoffmann J., Rabezahary H., Randriamarotia M. et al. Viral and atypical bacterial etiology of acute respiratory infections in children under 5 years old living in a rural tropical area of Madagascar. PLoS ONE. 2012; 7 (8): e43666. doi: 10.1371/journal.pone.0043666.
5. Cavala M., Bertics P. J., Gern J. E. Rhinoviruses, allergic inflammation, and asthma. Immunol Rev. 2011; 242 (1): 69–90. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01031.x.
6. Bosch A. A. T. M., Biesbroek G., Trzcinski K. et al. Viral and bacterial interactions in the upper respiratory tract. PLoSPathog. 2013; 9 (1): e1003057. doi: 10.1371/journal.ppat.1003057.
7. Караулов А. В., Калюжин О. В. Иммунотропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность. М.: МЦФЭР; 2007.
8. Ершов Ф. И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005
9. Al-Askari S. Henry Sherwood Lawrence. Biographical Memoirs, Volume 90. — National Academy of Sciences, 2009. — P. 237–255. — ISBN 0-309-12148-5.
10. Методическое письмо Министерства здравоохранения и социального развития РФ | Трансфер Фактор 4Life. Как укрепить иммунитет <http://www.immunity-4life.com/primenenie-transferfaktora/metodicheskoe-pismo.html#ixzz3tiX0asr6>
11. Суханов Б.П. Трансфер Факторы, как элемент питания человека. В сб. науч. –практ. конф. с международным участием: Иммунореабилитация при инфекционно-воспалительных заболеваниях — г. Барнаул, 29 ноября 2003. —С. 27-28.
12. У. Дж. Хеннен. Трансфер фактор Плюс: идеальная комбинация биологически активных веществ для оптимального иммунитета (под ред. Ю. П. Гичева и Э.А. Огановой) — Новосибирск. — 2001. — 73 стр.

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



 **Москва, ул. Тверская, д.20, стр.1, офис 316**
 **+7 9296250016, +7 9154444101**
 **mariaeva2005@mail.ru**
 **www.4life-baikal.ru**

4 LIFE - ТРАНСФЕР ФАКТОР



- обучение, настройка и регулировка иммунной системы при инфекциях и аллергиях;
- дополнительная помощь при аутоиммунных заболеваниях



А.Ю. Ищенко¹, Е.Ю. Ильина², Н.А. Былова^{*3}

1 — Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

2 — ГБУЗ Городская Клиническая Больница № 4 ДЗ, г. Москвы, Россия

3 — ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

ОСТРОЕ РЕСПИРАТОРНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ КАК ДЕБЮТ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

A.Yu. Ischenko¹, E.Yu. Ilina², N.A. Bylova^{*3}

1 — National Medico-Surgical Center N.I. Pirogov, Moscow, Russia

2 — City Clinical Hospital № 4, Moscow, Russia

3 — Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ACUTE RESPIRATORY DISEASE AS THE DEBUT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Резюме

Системная красная волчанка — хроническое аутоиммунное заболевание, часто сочетающееся с инфекционными процессами. В статье представлено два клинических случая системной красной волчанки, дебютировавших с острой респираторной инфекции.

Ключевые слова: системная красная волчанка, острая респираторная инфекция, фарингит, пневмония

Abstract

Systemic lupus erythematosus — a chronic autoimmune disease that is often associated with infectious processes. The paper presents two clinical cases of systemic lupus erythematosus, debuted with acute respiratory infection.

Key words: systemic lupus erythematosus, acute respiratory infection, pharyngitis, pneumonia

АД — артериальное давление, ГЛПС — геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, КДР — конечно-диастолический размер, КТ — компьютерная томография, КСР — конечно-систолический размер ЛП — левое предсердие, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ПЖ — правый желудочек, СКВ — системная красная волчанка, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФР — фракция выброса, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся иммуновоспалительным поражением жизненно важных органов и чрезвычайным разнообразием клинических проявлений [1].

Заболеваемость СКВ колеблется от 4 до 250 случаев на 100 000 населения. Пик заболеваемости приходится на 15-25 лет. Женщины страдают в 8-10 раз чаще мужчин. Смертность при СКВ в 3 раза выше, чем в популяции [2].

В дебюте заболевания могут отмечаться: снижение массы тела (71-100%), повышение температуры тела (86-100%), поражение органов и систем: кожи (52-91%), суставов (77-90%), плевры (50-60%), лёгочной ткани (20-22%), сердца (52-70%), перикарда (18-45%), пищеварительной системы (14-50%), почек (57-70%) [3].

Клинический случай 1

Пациентка 53 лет. В октябре 2014 года возникли слабость, кашель, боль в горле, t° тела до 38° , озноб, боль в правом локтевом и голеностопных суставах. Своё состояние связывала с простудой, принимала Анальгин, Терафлю самостоятельно без положительного эффекта. Обратилась к оториноларингологу по месту жительства — патологии не обнаружено. В связи с сохранением жалоб обратилась к терапевту — установлен диагноз фарингита, назначен Амоксициллин на 7 сут. При рентгенографии органов грудной клетки патологии не выявлено, в общем анализе крови гемоглобин 80 г/л. Анамнез: В течение 10 лет выявляли снижение гемоглобина до 110-115 г/л, что связывали с эрозивным гастритом, активная терапия не проводилась. При сборе анамнеза выяснено, что в августе 2014 года впервые отметила появление высыпаний геморрагического типа на коже голени,

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

возникающих внезапно, часто после длительной ходьбы, и проходящих самостоятельно.

По завершении курса антибактериальной терапии жалобы сохранялись и медленно прогрессировали: усилилась боль в суставах, геморрагическая сыпь стала постоянной и распространилась на туловище, температура тела не снижалась, появились покраснение и резь в глазах. Амбулаторно была проведена эхокардиография: выявлен экссудативный перикардит. 18 ноября пациентка была госпитализирована в терапевтическое отделение.

Данные обследования при поступлении и в динамике:

Электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, почек и органов малого таза патологии не выявили.

УЗИ щитовидной железы: снижена экзогенность, нельзя исключить гипотиреоз.

Эхокардиография (20.11 и 27.11 — без динамики): сепарация листков перикарда за ЗСЛЖ 10 мм, в области верхушки 2 мм (объём жидкости ~250 мл).

Эзофагогастродуоденоскопия (27.11 и 01.12): три острые язвы верхней трети желудка, геморрагический гастрит.

Общий анализ крови: гемоглобин 43-71 г/л, эритроциты $2,04-2,3 \times 10^{12}/л$, ЦП 0,90-0,93, гематокрит 10,4-20,1%, тромбоциты $147-233 \times 10^9/л$, СОЭ 20-60 мм/ч, лейкоциты $3,1-8,0 \times 10^9/л$; MCV, MCH, MCHC, лейкоцитарная формула — в пределах нормированных значений.

Биохимический анализ крови: общий белок 43-61 г/л, альбумин 22-30 г/л, креатинин 102-128 мкмоль/л; билирубин, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ, ГГТП, амилаза, глюкоза — в пределах нормированных значений.

Коагулограмма (20.11, 30.11, 01.12): без патологии. **Антитела к ВИЧ, Tr. Pal, ВГС, HbsAg:** не обнаружены.

Паразитологическое исследование крови (20.11): малярийный плазмодий, лептоспиры не обнаружены; на ГЛПС — отрицательно.

Посев крови (20.11, 27.11): нет роста.

Антитела к ДНК (28.11): обнаружены.

Ревмопробы (01.12): АТ к ДНК >300, РФ 9,5, АЦЦП 0,8, АСЛО 25, СРБ 67,2, антинуклеарные АТ 1/640.

Анализ крови на LE-клетки (04.12, 09.12): не обнаружены.

Общий анализ мочи (табл. 1)

Таблица 1. Общий анализ мочи

Дата	Плотность	Белок, г/л	Лейкоциты, в поле зрения	Эритроциты, в поле зрения	Цилиндры гиалиновые, в поле зрения	Цилиндры зернистые, в поле зрения	Слизь
19.11	1018	1,08	4	4	0	0	Умеренно
02.12	1028	1,2	30	30	6	6	много

Посев мочи (24.11): Enterococcus, S: Ампициллин, Рифампицин, Ванкомицин, R: Ципрофлоксацин, Гентамицин.

Анализ мочи на моноклональный парапротеин (03.12): белок Бенс-Джонса не обнаружен.

Анализ кала на скрытую кровь (26.11/28.11): отрицательно/положительно.

Анализ кала на яйца гельминтов (26.11): не обнаружены.

Миелограмма (21.11): без патологии.

Тиреоидные гормоны: Т4 8,3 нг/мл (норма 5,5 — 11 нг/мл), ТТГ 20,4 мЕд/л (норма 0,4 — 4,0 мЕд/л). Группа крови 0 (I), Rh+, Kell-.

Офтальмолог: гиперметропический астигматизм.

Оториноларинголог: острый катаральный фарингит.

Эндокринолог: первичный гипотиреоз.

Инфекционист: Геморрагический васкулит. Анемия. Лихорадка неясного генеза. Рекомендован анализ крови на ГЛПС и лептоспироз в динамике.

Ревматолог НИИР: СКВ острого течения, активность III. Рекомендовано: пульс-терапия преднизолоном, Омес.

Проводимая терапия: Глюкоза 5%/NaCl 0,9% 400 в/в кап., Цефтриаксон 1,0 × 2 р. в/в, затем Ципрофлоксацин 0,4 × 2 р. в/в, Преднизолон 100 мг в/в, затем 75 мг × 2 р. в/в, затем 50 мг per os, Омепразол 20 мг × 2 р., L-тироксин 75 мкг, переливание эритроцитарной массы.

15.12.15 переведена в ревматологическое отделение с диагнозом:

Основной: Системная красная волчанка, острого течения, активность III: анемия, тромбоцитопения, нефрит, перикардит, иммунологическая активность.

Сопутствующий: Острый фарингит. Носовые кровотечения. Острые язвы верхней трети желудка. Выраженный геморрагический гастрит.

При переводе:

Жалобы: слабость, одышка при физической нагрузке, отёчность лица, наличие высыпаний (рисунок 1 и 2), боли в суставах. Сбор анамнеза затруднён в связи со снижением памяти, пациентка вялая, равнодушная.

Объективно: астенического телосложения; лицо одутловато, кожные покровы бледные, за исключением лица и шеи обильно покрыты мелкоточечной сыпью геморрагического типа (рисунок 1), не исчезает при надавливании; на слизистой оболочке щёк



Рисунок 1. Кожные покровы пациентки



Рисунок 2. Кожные покровы пациентки

и мягкого нёба мелкоточечная энантема, белесоватый налёт; незначительные экссудативные явления в левом голеностопном суставе.

В лёгких дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах, больше слева, хрипов нет, ЧДД 17/мин. Границы относительной тупости сердца: правая на 1 см кнаружи от края грудины, левая по среднеключичной линии, верхняя на уровне III ребра. Тоны сердца приглушены, ритмичны, ЧСС 85/мин. АД 120/80 мм рт.ст. Живот мягкий, печень по краю рёберной дуги, селезёнка не пальпируется.

Результаты обследования:

Общий анализ крови: гемоглобин 56-68 г/л, эритроциты $1,67-2,16 \times 10^{12}/л$, ЦП 0,93-1,0, тромбоциты $170-193 \times 10^9/л$, СОЭ 19-30 мм/ч, лейкоциты $7,5-11,0 \times 10^9/л$, анизоцитоз; MCV, MCH, MCHC, лейкоцитарная формула — в пределах нормированных значений.

Биохимический анализ крови: общий белок 51-53 г/л, альбумин 28-29 г/л, креатинин 111-121 мкмоль/л, мочевины 11,4-12,7 ммоль/л; билирубин, АЛТ, АСТ, глюкоза — в пределах нормированных значений.

Коагулограмма: без патологии.

Посев крови: нет роста.

Иммунологические исследования: компонент комплемента C3 0,28 (норма 0,5-0,9), компонент комплемента C4 0,02 (норма 0,11-0,34), анти-кардиолипин 10,7 (норма < 10), SSA52 69 (норма < 25), SSA60 100 (норма < 25).

Анализ мочи: суточный белок в моче 0,732 г/л, эритроциты в 4-6 в поле зрения.

Эхокардиография (17.12): жидкость за ЗСЛЖ 1,2 см, у передней стенки 0,7 см, объём ~300 мл.

Рентгенография органов грудной клетки (19.12): Нельзя исключить гидроперикард (сердце значительно увеличено в обе стороны). Остаточные явления перенесённой правосторонней пневмонии.

УЗИ органов брюшной полости и почек (22.12): Перегиб желчного пузыря. Гидроторакс слева.

КТ органов грудной клетки (23.12): Диффузные зоны матового стекла, может соответствовать гиперчувствительному пневмониту (сопоставить с клинико-лабораторными данными). Гидроторакс слева. Следы жидкости в плевральной полости справа. Гидроперикард.

Стоматолог (17.12): аллергический стоматит.

Невролог (19.12): астенический синдром на фоне основного заболевания.

Офтальмолог (22.12, 23.12): OU Аллергический конъюнктивит, склерит.

Ревматолог НИИР (26.12): СКВ, полиорганное поражение из-за геморрагического васкулита и гемолитического криза (?). Резистентность к терапии в связи с гипопротеинемией, гипоальбуминемией. Рекомендовано: Альбумин, Метипред в/в и per os, Фраксипарин, иАПФ, Диувер, Дипиридамол, Плаквенил, после нормализации уровня белков — Ритуксимаб. Реакция Кумбса, контроль эритроцитов, свёртывающей системы.

Проводимая терапия: Метипред 48 мг per os, Метипред N6 в/в, Циклофосфан N1 в/в, Омез 20 мг×2 р, Диазолин 100 мг×3 р.

26.12 с утра беспокоили чувство тяжести за грудной и учащённое сердцебиение.

В 10 часов упала в холле отделения. АД и пульс не определяются. Начаты реанимационные мероприятия, переведена в БКР по витальным показаниям. В 10:40 констатирована биологическая смерть.

При аутопсии клинический диагноз подтверждён:

Основной: Системная красная волчанка острого течения с полиорганным поражением: пневмонит, двусторонний плеврит, миокардит, перикардит, анемия, артриты, геморрагический васкулит, иммунологические нарушения: АТ к ds ДНК +, АНФ +, волчаночный нефрит.

Осложнения: Гемолитический криз. Геморрагический гастрит. Постгеморрагическая анемия. Нарушение азотовыделительной функции почек, артериальная гипертензия.

Клинический случай 2

Пациентка 42 лет. В начале ноября 2014 года появился кашель, затем присоединилась боль в левом боку. Обратилась за помощью к терапевту по месту жительства, на рентгенографии органов грудной клетки выявлены признаки левосторонней пневмонии, назначен Цефтриаксон. После завершения курса лечения состояние не улучшилось: сохранялась слабость, впервые стала отмечать повышение АД до 200/100 мм рт.ст., усилился кашель и боли в боку. 2 декабря 2014 года госпитализирована в терапевтическое отделение. При поступлении на рентгенограмме органов грудной клетки признаки левостороннего экссудативного плеврита с выпотом до IV ребра. За время наблюдения в отделении произведена четырёхкратная смена антибактериального препарата, выполнено 7 контрольных рентгенографий: преходящие признаки осумкования выпота, без существенной динамики. Из анамнеза: с 2012 года беспокоят периодические боли в суставах кистей, коленных суставах, возникающие спонтанно, проходящие после приёма НПВП.

При обследовании:

Фибробронхоскопия (10.12): Гиперпластический ларингит, диффузный двусторонний бронхит.

Сцинтиграфия лёгких (12.12): Значительное нарушение кровотока во всём левом лёгком.

Компьютерная томография органов грудной клетки (15.12): Данных за ТЭЛА нет, левосторонняя нижнедолевая пневмония, осумкованная жидкость слева 38×9×21 мм.

Консультация фтизиатра (25.12): данных за туберкулёз нет.

Плевральная пункция: эмпиема исключена.

Общий анализ крови: гемоглобин 100 г/л, лейкоциты $5,4 \times 10^9$ /л, СОЭ 35 мм/ч.

Общий анализ мочи: протеинурия 0,5 — 0,8 г/л.

Анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты 5000 (норма <2000), эритроциты 4500 (норма <1000).

Д-димер 1650 нг/мл (норма <500 нг/мл)

АНФ +, нуклеосомы +.

Консультирована ревматологом, установлен диагноз системной красной волчанки, начата пульс-терапия Метипредом. 20 января поступила в ревматологическое отделение для коррекции терапии.

При поступлении:

Жалобы: на слабость, снижение памяти, эмоциональную лабильность, шум в ушах, эпизоды «помутнения» сознания, головокружения, периодические «судороги» в кистях, выпадение волос.

Объективно: пациентка заторможена, сонлива. На коже скуловых областей неярко выраженная эритема. Экссудативных явлений в суставах нет. Перкуторно в лёгких ясный лёгочный звук, притупление слева ниже угла лопатки; аускультативно дыхание везикулярное, значительно ослаблено слева ниже

угла лопатки, несколько ослаблено справа в нижних отделах, хрипов нет, ЧДД 18/мин. Границы относительной тупости сердца не изменены. Тоны сердца приглушены, ритмичны, ЧСС 80/мин. АД 160/90 мм рт.ст. Живот мягкий, чувствительный при пальпации отделов толстой кишки, печень по краю рёберной дуги, селезёнка не пальпируется.

Результаты обследования:

Иммунологическое обследование: анти ds ДНК > 300 (норма <20 Ед/мл); анти-фосфолипидные антитела IgM 0,4 Ед/мл (норма <10 Ед/мл); анти-кардиолипин 1,1 Ед/мл (норма <10 Ед/мл); аутоантитела к Clq-компоненту комплемента 56,3 Ед/мл (норма <10 Ед/мл); АНФ +; анти SS-A > 8 (норма отсутствие); анти RNP 0,01 (норма отсутствие); С3-компонент комплемента 0,97 г/л (норма 0,83 — 1,93 г/л); С4-компонент комплемента 0,11 г/л (0,15 — 0,57 г/л); АЦЦП > 300,00 Ед/мл (норма <5 Ед/мл); антитела к миелопероксидазе IgG < 0,20 Ед/мл (норма 0 — 20 Ед/мл); антитела к протеиназе 3 < 0,20 Ед/мл (норма 0 — 20 Ед/мл); антитела к базальной мембране клубочков почек IgG < 0,20 Ед/мл (норма 0 — 20 Ед/мл); СРБ 64,52 мг/л (норма 0 — 5 мг/л); РФ 11,1 Ед/мл (норма 0 — 25 Ед/мл).

Посев крови: роста нет.

Анализ кала на дисбиоз: энтерококки > 400, кандиды 400 КОЕ, бифидобактерии не обнаружены, патогенные штаммы кишечной палочки не обнаружены, общее количество кишечной палочки 340 млн.

Проба Реберга: СКФ 80,2 мл/мин, канальцевая реабсорбция 97%.

КТ органов грудной клетки (06.02.2015): Левосторонняя нижнедолевая S9 пневмония. Двусторонний гидроторакс, с тенденцией к осумкованию. Слева толщина слоя до 9 мм, справа 35 мм, в полости перикарда определяется жидкость до 12 мм. Единичный кальцинат в S3. Между S6, S9, S8 определяется линзообразный участок осумкованной жидкости размером 25×38×12 мм. В нижних отделах множество линейных тяжистых наслоений. Заключение: Левосторонняя нижнедолевая S9 пневмония. Двусторонний гидроторакс, с тенденцией к осумкованию. Перисцистит слева. Гидроперикард. Количественная лимфоаденопатия. Гемангиома тела Th6 позвонка.

Эхокардиография (20.01.2015): аорта 2,9, не уплотнена. Аортальный клапан: створки тонкие, 2,5. ЛП 3,3. Митральный клапан: створки не утолщены, противофаза есть. ТМЖП 1,0, ТЗСЛЖ 1,0. КДР 4,9, КСР 2,8. ФВ >60%. Сократимость левого желудочка удовлетворительная. ПЖ не расширен. Регургитация: митральная ++, лёгочная +, трикуспидальная ++. Между листками перикарда эхонегативное пространство 0,4 см за ЗСЛЖ. Заключение: Незначительный гидроперикард.

УЗИ плевральных полостей (22.01.2015): В левой плевральной полости небольшое количество жидкости — толщина слоя 1,5-2 см (ориентировочный объём до 100 мл).

Колоноскопия (27.01.15): Эндоскопическая картина тотального эрозивно-язвенного колита с преимущественным поражением прямой кишки с геморрагическим компонентом. Терминальный илеит.

Во время стационарного лечения выявлен «свежий» тромбоз суральной вены правой голени.

Клинический диагноз:

Основной: Системная красная волчанка острого течения с полиорганным поражением: левосторонний плеврит, перикардит, волчаночный нефрит, эритема «бабочка», артралгии (по анамнезу), вторичный антифосфолипидный синдром (тромбоз задней большеберцовой вены справа), алопеция, иммунологические изменения, эрозивно-язвенный панколит.

Осложнения: Медикаментозный синдром Иценко-Кушинга.

Сопутствующий: Мочекаменная болезнь. Гемангиома позвонка ThVI.

Проводимая специфическая терапия: Метипред 1000 мг + Циклофосфан 1000 мг, Метипред 4 мг 12 таб., Клексан.

На данный момент пациентка проходит курсовое циклическое лечение Метипредом и Циклофосфаном, на фоне которого достигнут положительный клинический и лабораторный эффект.

Поражение респираторной системы наблюдается более чем у половины больных СКВ, при этом в патологический процесс вовлекаются практически все компоненты, включая верхние дыхательные пути, паренхиму легких, плевру, сосудистую систему и дыхательные мышцы [4]. В рассмотренных случаях дебюта системной красной волчанки имела место поздняя постановка верного диагноза, что привело к значительному прогрессированию заболевания и, как следствие, резистентности к терапии и трагическому исходу в первом случае.

Ⓐ

Список литературы:

1. Насонова Е.Л., Насонов В.А. Ревматология: национальное руководство, 2008 г., 720 с.
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системной красной волчанки. Ассоциация ревматологов России, 2013 г.
3. Harvey A.M., Shulman L.E., Tumulty P.A. Systemic lupus erythematosus: Review of the literature and clinical analysis of 138 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1954; 33(4): 291-437.
4. Клюквина Н.Г. Дифференциальный диагноз при системной красной волчанке. РМЖ — Независимое издание для практикующих врачей. 2006; 25: 1820-1835.

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
Российского университета дружбы народов
(Зав. кафедрой — профессор Н.Л. Зуйкова, зам. зав. кафедрой — доцент В.Э. Медведев)

Приглашает Вас принять участие
в межвузовской научно-практической конференции

“ПСИХОСОМАТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА В РОССИИ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ-2016”

Место проведения: Поликлиника №1 Управления делами президента РФ, конференц-зал

Адрес: Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28 (вход через Калошин переулок, д.3)

Дата проведения: 24 марта 2015 г., четверг

Материалы и тезисы конференции будут опубликованы в специальном приложении включенного в перечень ВАК РФ журнала «Архивъ внутренней медицины» (импакт-фактор 0,383).

Требования к тезисам: шрифт TimesNewRoman, 12шр., интервал полуторный, объем — до 3600 знаков с пробелами и заголовком. Заглавие, авторы и учреждения, где выполнена работа, указываются на русском и английском языке.

Прием тезисов: до 26 февраля 2016 г. по e-mail: melkorcord@mail.ru и sar_2003@mail.ru либо на адрес редакции журнала editor@medarhive.ru

Оплата за публикацию НЕ взимается.

Н.А. Былова*

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

КОНТРОЛЬНАЯ РАБОТА ПО ТЕРАПИИ

ОТВЕТЫ на задачу, опубликованную в номере 5(25)-2015 г. (стр. 65)

1. *Предположительный диагноз* — ТЭЛА.

2. *Предрасполагающие факторы к ТЭЛА*^{1,2}:

Вероятность ВТЭО повышена более чем в 10 раз

- перелом нижней конечности
- госпитализация с сердечной недостаточностью или фибрилляцией/трепетанием предсердий в предшествующие 3 месяца
- протезирование тазобедренного или коленного сустава
- крупная травма
- инфаркт миокарда (достаточно обширный) в ближайшие 3 месяца
- ВТЭО в анамнезе
- повреждение спинного мозга

Вероятность ВТЭО повышена в 2-9 раз

- артроскопическая операция на коленном суставе
- аутоиммунные заболевания
- переливание крови
- катетер в центральной вене
- химиотерапия
- застойная сердечная или дыхательная недостаточность
- использование стимуляторов эритропоэза
- гормональная заместительная терапия (риск зависит от препарата)
- использование пероральных контрацептивов
- искусственное оплодотворение
- инфекция (в частности, пневмония, инфекция мочевых путей, СПИД)
- воспалительные заболевания толстого кишечника
- злокачественное новообразование (наибольший риск при наличии метастазов)
- инсульт с параличом
- послеродовой период
- тромбоз поверхностных вен
- тромбофилия

Вероятность ВТЭО повышена менее чем в 2 раза

- постельный режим более 3 суток
- сахарный диабет
- артериальная гипертензия
- длительное положение сидя (например, при вождении автомобиля, авиаперелетах)
- лапароскопические операции (в частности, холецистэктомия)
- ожирение
- беременность
- варикозное расширение вен нижних конечностей

Пациентка имеет как минимум 2 фактора риска развития ВТЭО: длительный перелет и прием пероральных контрацептивов.

3. *Схема дообследования пациентки.*

- а. Необходимо оценить клиническую вероятность ТЭЛА с помощью индекса Wells (альтернатива — индекс Geneva)^{1,2}

Оценка клинической вероятности ТЭЛА: индекс Wells.

	Упрощённая версия	Баллы пациента
ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	1	-
ЧСС > 100 ударов в 1 мин.	1	+
Иммобилизация больше 3 дней подряд или операция в последние 4 недели	1	-
Кровохарканье	1	-
Активное злокачественное новообразование (с настоящее время или в предшествующий год)	1	-
Минимальный отек и болезненная пальпация по ходу глубоких вен	1	-
Альтернативный диагноз менее вероятен, чем ТЭЛА	1	-
Двухуровневая шкала		
ТЭЛА маловероятна	0-1	1 балл — диагноз ТЭЛА маловероятен
ТЭЛА вероятна	≥2	

- б. Следующий шаг диагностического алгоритма — исследование Д-димера (т.к. у пациентки низкая клиническая вероятность ТЭЛА; в случае высокой клинической вероятности ТЭЛА измерение Д-димера не следует проводить из-за низкой отрицательной прогностической ценности метода в этом случае).

- с. В случае, если Д-димер положительный, для подтверждения и/или исключения ТЭЛА следует ориентироваться на результаты КТ с контрастированием легочных артерий (или вентилационно-перфузионная сцинтиграфия)

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

¹ РОССИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ (ВТЭО).

² 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism

d. ЭхоКГ может использоваться для стратификации риска смерти у больных с ТЭЛА. Это исследование необходимо для дифференциальной диагностики и выявления состояния сердца и сосудов.

По данным КТ с контрастированием диагноз ТЭЛА был подтвержден.

4. *Скорость клубочковой фильтрации:* 36 мл/мин рассчитано по формуле СКД-ЕРІ с помощью он-лайн калькулятора
5. *Схема оптимального лечения пациентки с учетом массы тела и скорости клубочковой фильтрации:*

Пациентам с ТЭЛА рекомендовано назначение антикоагулянтов с целью профилактики ранней смерти и предотвращения рецидивов ВТЭО. Учитывая молодой возраст пациентки, активный образ жизни (путешествия), возможные предпочтения касательно качества жизни, следует рассмотреть назначение новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) в качестве альтернативы инъекционным гепаринам и антагонистам витамина К. В настоящий момент в России зарегистрированы следующие НОАК для лечения ТЭЛА: ривароксабан, дабигатран, апиксабан.

Ривароксабан в сравнении с эноксапарином/АВК был изучен в отдельно спланированном крупном рандомизированном исследовании у пациентов с ТЭЛА (включено 4 832 пациента). Согласно действующим рекомендациям, ривароксабан при ТЭЛА невысокого риска назначается с первого дня лечения, без необходимости использования парентеральных гепаринов. Режим дозирования ривароксабана (15 мг 2 раза в день в течение 3-х недель с дальнейшим переходом на 20 мг 1 раз в день) специально разработан для эффективного лечения с 1-го дня и в течение 3-х недель самого высокого риска рецидива ВТЭО. При лечении ТЭЛА ривароксабан обеспечивает (по данным исследований) такую же высокую эффективность как терапия эноксапарином/варфарином, но лучшую безопасность — относительный риск массивных кровотечений снижается в 2 раза. В том числе у пациентов с нарушением функции почек (при клиренсе креатинина >15 мл/мин).

6. *Подходы к длительной профилактике рецидивов заболевания с учетом необходимости обеспечения высокой приверженности у молодой пациентки:* Ривароксабан применяется 1 раз в день для длительной профилактики рецидивов ВТЭО. Однократный режим дозирования способствует высокой приверженности пациентов.



Уважаемые коллеги!

В преддверии Нового года мы подводим итоги года уходящего, приход Нового года — не просто начало нового календарного периода, а зарождение новых надежд. Так пусть же в этом наступающем году осуществляются все ваши творческие замыслы и профессиональные планы, наступит финансовая стабильность. Мира, здоровья, любви и чудесного настроения!

Редколлегия журнала

Н.А. Былова

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

«СПЕШИТЕ ДЕЛАТЬ ДОБРО...»

11 декабря 2015 года состоялась V Международная (X Всероссийская) практическая конференция студентов и молодых ученых Гаазовские чтения «СПЕШИТЕ ДЕЛАТЬ ДОБРО...»

Формат конференции уникален и позволяет студентам и молодым ученым представить на суд уважаемого жюри разборы интересных клинических случаев по всем специальностям медицины.

В адрес конференции поступило в этом году более 170 тезисов из разных уголков России и зарубежья.

Оргкомитет искренне благодарит уважаемых членов жюри:

- Заместителя директора Учебного центра инновационных медицинских технологий РНИМУ им. Н.И. Пирогова, к.м.н. **Александра Владимировича Гущина**
- д.м.н., профессора кафедры госпитальной педиатрии № 1 педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова **Наталью Павловну Котлукову**
- д.м.н., профессора кафедры детской хирургии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова **Людмилу Борисовну Меновщикову**
- к.м.н., доцента кафедры пропедевтики детских болезней педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова **Любовь Евгеньевну Ларину**
- к.м.н., доцента кафедры детской хирургии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова **Кирилла Германовича Васильева**
- д.м.н., профессора кафедры факультетской терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова **Юрия Николаевича Федулаева**
- к.м.н., доцента кафедры детской хирургии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова **Николая Павловича Шастина**
- к.м.н., доцента кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова РНИМУ им. Н.И. Пирогова **Алесью Александровну Клименко**



Оргкомитет от всей души благодарит за помощь в организации и проведении Гаазовских чтений:

- Общество специалистов по сердечной недостаточности
- Издательство «ПРАКТИКА»
- Журнал «Архивъ Внутренней Медицины»

Победители секции «Хирургия»

1 место

Создание неовлагалища из тазовой брюшины при синдроме Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера
 Попрядухин А.Ю., Адамян Л.В., Соломатина А.А.
 РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

2 место

Оперативное родоразрешение бихориальной биамниотической тройни
 Константинова К.И., Кузнецов П.А.
 РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

3 место

Случай успешного этапного лапароскопического лечения острого флегмонозно-перфоративного аппендицита с фибринозно-гнойным перитонитом у пациентки с инсулинзависимым сахарным диабетом во втором триместре беременности
 Гурьянова И.Ю.
 РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Специальный приз от журнала «Архивъ Внутренней Медицины»

Клинический случай разрыва селезенки полуторамесячной давности с массивной кровопотерей
 Кудрявцева Е.В.
 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Победители секции «Детская хирургия»

1 место

Клинический случай ребенка с редким видом нарушения формирования пола
 Ерохина Н.О., Меновщикова Л.Б., Калинин Н.Ю., Захаров А.И.
 ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова, Москва, Россия
 РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

2 место

Клинический случай сочетанной травмы, осложненной массивной кровопотерей
 Лерман С.Ю.
 РНИМУ им. Н.И.Пирогова. Москва, Россия

3 место

Отдаленные результаты реплантации кисти после травматической ампутации у ребенка 15 лет
 Смирнов А.А., Александров А.В., Смолянкин А.А.
 РНИМУ им. Н.И.Пирогова. Москва, Россия



Победители секции «Педиатрия»

1 место

Профилактическая тиреоидэктомия у ребенка с синдромом МЭН2А
 Томчик У.В., Поляков В.Г. Шишков Р.В.,
 РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия
 ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

2 место

Клинический случай кожного мастоцитоза у грудного ребенка
 Гороховик С.П., Почкайло А.С., Жерносек В.Ф.
 Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

3 место

Трудный диагноз в детской нефрологии ANCA-ассоциированный васкулит с поражением почек
 Леонтьев И.А., Пухова Т.Г.
 ЯГМУ, Ярославль, Россия

Победители секции «Терапия»

1 место

Тампонада сердца в дебюте развития гемангиоперцитомы
 Шеменкова В.С.
 РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

1 место

Трудности дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких и лекарственного альвеолита
Бережная О.О.

РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

2 место

Игры разума: редкое наблюдение в психиатрической практике

Ободзинская Т.Е., Шмилович А.А., Захарова Н.В.

РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

3 место

Клиническое наблюдение тяжелого течения системной красной волчанки с развитием полиорганной недостаточности у молодого мужчины

Лазобко Д.С., Осипенко Ю.Ю.

РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Победители постерной секции

1 место

Сочетание наджелудочковой экстрасистолии и синдрома Бругада: единая каналопатия или миокардит?

Павленко Т.А., Благова О.В.

Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва, Россия

(Терапия)

2 место

Клинический разбор пациента с пентадой Кантрелла

Терлоев И.М., Степаненко Н.С.

РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

(Детская хирургия)

3 место

Случай гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, развившегося на фоне висцерального лейшманиоза у девочки 3 лет

Курнатовская Е.О., Цеденова К.О., Петрова У.Н., РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

(Педиатрия)



В.Э. Медведев*, В.И. Фролова, Р.А. Кардашян

Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФПКМР Медицинского института РУДН, г. Москва, Россия

СОВРЕМЕННЫЕ МОДЕЛИ ОРГАНИЗАЦИИ И МЕТОДЫ ТЕРАПИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

V.E. Medvedev*, V.I. Frolova, R.A. Kardashyan

Chair of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology, Medical Institute, People's Friendship University of Russia

CONTEMPORARY MENTAL HEALTH CARE MODELS AND MENTAL DISORDERS TREATMENT STRATEGIES

На состоявшейся 29 октября 2015 г. в Москве межвузовской научно-практической конференции «Актуальные проблемы психиатрии: современные модели и методы диагностики и терапии психических расстройств», проводившейся под эгидой Российского общества психиатров и Департамента труда и социальной защиты населения г. Москвы, и организованной уже в 4-ый раз Кафедрой психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института РУДН, обсуждались стратегии и результаты системного подхода к реорганизации психиатрической помощи в Российской Федерации.

В работе форума приняли участие научные сотрудники ведущих психиатрических учреждений страны, представители администрации государственных и частных психиатрических служб и более 300 практикующих врачей.

Согласно данным сообщения руководителя научно-организационного отдела «Федерального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» МЗ РФ, профессора кафедры социальной и судебной психиатрии ИМГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н. Н.Д. Букреевой, открывшей конференцию, за 10 лет уровень общей заболеваемости психическими расстройствами в России снизился на 5,6% (в расчете на 100 000 населения), показатель первичной заболеваемости — на 25,9%, доля диспансерного контингента больных составила 42,2%, консультативного контингента — 57,8%. В тоже время к 2014 году число инвалидов в связи с психическими расстройствами (34,2% больные шизофренией, 34,5% лица с умственной отста-

лостью, 31,3% больные другими психическими расстройствами) увеличилось по сравнению с 2005 годом на 5,2%.

За тот же период количество психиатрических амбулаторий (ПНА) сократилось на 43,3%, стационаров — на 22,2%. В течение последнего года отмечена тенденция к уменьшению обеспеченности населения (на 10 000 жителей) как психиатрами, так и



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



психотерапевтами, а также коечным фондом. При этом расходы на оказание психиатрической помощи в 2015 г. уменьшились вследствие инфляции и недофинансирования, а средняя занятость психиатрической койки в году в целом по 85 регионам составляет 336 дней. Менее 300 дней в году используются психиатрические койки только при лечении детей и при проведении судебно-психиатрической экспертизы.

Таким образом, результаты эпидемиологических и статистических исследований с привлечением экономического анализа свидетельствуют об отсутствии системного подхода к организации психиатрической помощи в большинстве субъектов РФ, отсутствии учета потребностей населения в её оказании. Очевидно, что уменьшение обслуживаемых контингентов больных психическими расстройствами и показателей первичной заболеваемости явилось результатом централизации психиатрической службы в субъектах РФ, сокращением ПНД и стационаров;

существенное сокращение коечного фонда не повлекло за собой увеличение оборота койки, среднего числа дней работы койки в году. Увеличение числа посещений на 26,2% на фоне сокращения показателей кадровой обеспеченности свидетельствуют о значительном сокращении времени на обслуживание 1 пациента, что в свою очередь неизбежно приводит к снижению терапевтической активности участковых врачей-психиатров в большинстве субъектов РФ. На этом фоне наблюдается рост инвалидизации пациентов.

Профессор Н.Д. Букреева выступила с рядом предложений, направленных на оптимизацию работы психиатрической службы: привести материально-техническое и лекарственное оснащение психиатрической службы в соответствие со стандартами медицинской помощи и клиническими рекомендациями; выделить целевые группы пациентов и разработать для них лечебно-реабилитационные программы, ориентированные на оказание помощи во внебольничных условиях; осуществлять мероприятия, направленные на создание у пациентов приверженности приему поддерживающего лечения; увеличить число мест в полустационарных подразделениях и повысить терапевтическую активность внебольничной службы, осуществив лекарственное обеспечение учреждений с увеличением доли пролонгов; увеличить финансирования субъектами РФ психиатрической службы в целом и льготного лекарственного обеспечения больных, не имеющих группы инвалидности, в частности, а также мотивировать сотрудников к постоянному обеспечению качества оказываемой помощи через материальную заинтересованность в результатах труда.



Переходя к обсуждению клинико-социальных и экономических аспектов конкретных нозологий, ведущий кафедрой психиатрии и медицинской психологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, доцент, д.м.н. А.А. Шмилович и ассистент кафедры С.Н. Гончаренко представили результаты исследования клинических аспектов социального функционирования больных параноидной шизофренией в ремиссии.



В результате проделанной работы авторы пришли к выводу, что определяющими факторами для формирования приспособительных возможностей больных, потенциальной трудоспособности и взаимоотношений с окружающими в условиях полустационарного режима психиатрической помощи остаются уровень негативных и позитивных расстройств, наличие аффективных нарушений, количество предшествующих госпитализаций и длительность заболевания.

При тяжелом непрерывном течении шизофрении социальная дезадаптация больных связана с наличием биологических и психопатологических факторов: ранний возраст начала шизофренического процесса, нарастание и выраженность негативных расстройств, наличие тяжелых проявлений галлюцинозно-бредовой симптоматики. В случаях более легкого течения заболевания доминируют другие биологические и социально-психологические факторы: наследственная отягощенность, экзогении, сопутствующая соматическая патология, особенности акцентуации характера в преморбиде. Кроме того социальное функционирование этих больных в большей степени определяется психологическим климатом в семье, уровнем образования, трудовой и досуговой занятостью, степенью владения навыками самообслуживания и наличием определенного опыта профессиональной деятельности.

Очевидно, что установленная в исследовании структура полиморфных факторов, влияющих на социальное функционирование больных параноидной шизофренией, может быть использована при разработке и внедрении социально-реабилитационных

программ на постгоспитальном этапе наблюдения за больными с целью уменьшения числа регоспитализаций и снижения уровня госпитализма со значительным экономическим эффектом.

Анализируя закономерности формирования экономических потерь и социального бремени в связи с летальностью больных шизофренией г. Москвы, главный специалист-врач отдела стационарной и специализированной помощи управления организации медицинской помощи Департамента здравоохранения г. Москвы, к.м.н. А.В. Масякин выявил, что 78,4% пациентов больных шизофренией г. Москвы умирают раньше возраста ожидаемой продолжительности жизни для их года рождения; при этом 25-50% смертей происходит в психиатрических больницах.



Среди основных социальных факторов риска летальности у больных шизофренией автор выделяет дефицит навыков самообслуживания (89%), возраст старше 45 лет (88%), дефицит социальных контактов (83%), отсутствие семьи (82%) или неблагоприятные отношения в семье (72%), наличие хронического стресса (66%), недостаточная обеспеченность одеждой (53%). Наиболее частыми медико-биологическими факторами риска смерти являются экстренная госпитализация (86%), наличие сопутствующей соматической патологии (56-80%), длительность психического заболевания более 10 лет (77%) и регулярность (сезонность) обострений психопатологической симптоматики (62%),

Непосредственными причинами смерти больных шизофренией наиболее часто являются болезни сердечно-сосудистой (инфаркт миокарда — 48,7%, ИБС с недостаточностью кровообращения — 14,2%), дыхательной (пневмония — 12,2%, рак легких — 3,7%) систем и онкозаболевания (9,1%).

На основании представленных данных А.В. Масякин предложил ряд практических и организационных мер, направленных на снижение показателей смертности среди больных шизофренией: всестороннее медико-социальное обследование с учетом наиболее важных факторов, влияющих на летальность в усло-

виях специализированных соматопсихиатрических или психосоматических отделений городских клинических больниц, расширение тренингов и психообразовательной работы с больными шизофренией и их родственниками с целью объяснения особенности течения и лечения заболевания, оптимизации образа жизни, налаживания внутрисемейных взаимодействий, вовлечения в трудовую деятельность, развития социальных и бытовых навыков больных. Особое внимание следует уделять преемственности наблюдения (стационар — амбулатория — социальный работник) за больным с диагнозом шизофрения.

Руководитель отдела суицидологии «МНИИ психиатрии — филиала Федерального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» МЗ РФ, профессор, д.м.н. Е.Б. Любов акцентировал внимание гостей конференции на вопросах рациональной фармакоэкономики терапии деменции. Как известно, в 2008 г. ВОЗ включила деменцию в ряд приоритетных направлений программ общественного здравоохранения, указав на то, что недооценка проблемы ведет к стигматизации больных, запоздалому диагнозу и помощи, увеличению бремени помощников, семьи и общества. В России 33 млн. пожилых пациентов, и их число ежегодно увеличивается на 1 миллион и через 10 лет достигнет 30% населения. При этом среди лиц старше 60 лет с учетом различной возрастной структуры старческие деменции выявляются у 2-8,5%, а легкие и умеренные когнитивные нарушения, по разным данным,



более, чем у 10%. На помощь пожилым выделяется около 1/3 бюджета здравоохранения страны, из которых около 15% сумм — на обеспечение и уход за больными с деменцией.

Клинически деменция обычно прогрессирующий и необратимый (парадигмальная болезнь Альцгеймера) болезненный процесс с неблагоприятным прогнозом. Длительность болезни после дебюта составляет в позднем возрасте около 8–10 лет. Следует в тоже время учитывать, что траектория снижения психических функций не предопределена и зависит от типа деменции, тяжести нарушений и сопутствующих соматических заболеваний.

Основные терапевтические мишени при деменции профессор Е.Б. Любов дифференцирует в зависимости от выраженности психопатологических расстройств. При «легких» психических и поведенческих нарушениях (75% пациентов с длительностью верифицированной деменции 1-2 года) актуальна терапия депрессии, тревожно-ипохондрических и апатических расстройств. При умеренно выраженных психических и поведенческих расстройствах (60% пациентов с длительностью деменции 2-4 года) — купирование ажитации, галлюциаторно-параноидной и конфабуляторной симптоматики. При тяжелых психических расстройствах (80% пациентов с длительностью деменции > 5 лет) — необходима коррекция агрессивности, негативизма, делириозных и галлюциаторно-параноидных психозов, злобно-напряженного аффекта.

Возможные преимущества и недостатки оказания специализированной помощи больным с различными психическими расстройствами в негосударственных медицинских учреждениях обсуждались в сообщении заместителя генерального директора «Международного института психосоматического здоровья» (г. Москва) А.Д. Михайловой. Среди преимуществ можно выделить доступность для пациентов всестороннего обследования на современных моделях диагностического оборудования, возможность привлечения для консультирования специалистов любого профиля (врачи-интернисты, медицинские психологи и т.д.) без каких-либо ограничений, работа по индивидуальным программам, включая различные формы реабилитации, физио-, психотерапии. Особое значение для стигматизированных пациентов имеет возможность наблюдения вне ПНД.



Наибольшие сложности в работе негосударственных медицинских специализированных учреждений связаны со сложностью финансирования услуг страховыми компаниями, отсутствием психотерапевтической помощи в ОМС и в большинстве программ ДМС с соответствующим перекалыванием финансового бремени на пациента или его родственников, трудностью наблюдения больного в стационарах, не имеющих договора с частной клиникой.

Тем не менее, в последние годы очевиден рост востребованности услуг частных психиатрических амбулаторий с привлечением к работе в них ведущих специалистов этой медицинской области.

Вторая часть конференции традиционно была посвящена обсуждению клинических аспектов и методов диагностики и терапии психических расстройств.



В обзорном докладе «Проблемы современной психофармакотерапии и пути их решения» доцент кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФПК МР Медицинского института РУДН, к.м.н. В.Э. Медведев представил данные российских и зарубежных исследований, свидетельствующих о недостаточной эффективности у 30-50% психических больных существующих на сегодняшний день психотропных препаратов (антипсихотиков, антидепрессантов, анксиолитиков). В частности, в эпидемиологических срезовых (Е.Б. Любов, В.С. Ястребов, 2013) и пролонгированных (MUFUSSAD, R. Bottlender с соавт, 2010) исследованиях выявлена высокая частота регоспитализаций в течение года и повторной обращаемости больных с основными психическими заболеваниями.

Ведущими проблемами современной психофармакотерапии остаются подбор эффективных в отношении основных психопатологических симптомов средств, профилактика алкогольной и наркотической зависимости, суицида, низкая приверженность терапии (25-50%). При этом причинами отказа от терапии являются неудовлетворенность эффективностью и безопасностью препаратов, стоимость лечения и требования пациентов или членов их семей, попробовать «новое средство».

На сегодняшний день ключевые методы совершенствования средств терапии могут быть сгруппированы следующим образом: разработка принципиально новых (инновационных) препаратов на основе анализа данных о патогенезе психических расстройств (агомелатин, энерготропы, антагонисты NR2B- и мускариновых рецепторов, GABA-B-агонисты, mGluR5-антагонисты, регуляторы NMDA-трансмиссии, ингибиторы реаптейка транспортера глицина, ингибиторы циклооксигеназы 2-го типа, антагонисты Альфа7-никотиновых и H3-рецепторов, плюрипотентные стволовые клетки и т.д.), внедрение новых молекул на основе физико-химического свойства хиральности (стереоизометрия) с потенцированием терапевтических эффектов (эсциталопрам, амисульприд и т.д.), выявление новых механизмов действия известных препаратов (флувоксамин, кетамин, миноциклин, цефекоксид, витамины группы В) и увеличение эффективности клинико-терапевтическими методами (комбинированная терапия, медикаментозная и немедикаментозная аугментация).

Особое внимание в докладе В.Э. Медведева было уделено новейшим результатам применения отечественных препаратов (селанк, D,L рацемат гопантевой кислоты) в аугментирующей терапии тревожных расстройств, депрессии и шизофрении.



Научно обоснованный подход к выбору различных антидепрессантов — селективных ингибиторов обратного захвата серотонина представил ведущий научный сотрудник отдела пограничной психической патологии и психосоматических расстройств НЦПЗ РАМН, профессор кафедры психиатрии и психосоматики ИПО I МГМУ им. И.М. Сеченова, профессор, д.м.н. С.В. Иванов.



О результатах оптимизации терапии эндогенных депрессий современными мелатонинергическими антидепрессантами доложила ведущий научный сотрудник отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний НЦПЗ РАН, д.м.н. Л.И. Абрамова.



Заведующий медико-реабилитационным отделением Психиатрической клинической больницы № 4 им. П.Б. Ганнушкина А.В. Палин поделился опытом комплексного подхода (антидепрессант, нормотимик, антипсихотик) к терапии пациентов с биполярным аффективным расстройством в условиях реорганизации психиатрической службы.



Обсуждению проблем диагностики и терапии психосоматических заболеваний («группа болезненных состояний, возникающих на основе взаимодействия физических и психических факторов») в поликлинической практике посвятила выступление доцент кафедры психотерапии и сексологии РМАПО, к.м.н. И.А. Панюкова.

Руководитель группы психиатрических исследований, ведущий научный сотрудник «НИИ Нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко», д.м.н. О.С. Зайцев заострил внимание слушателей на проблеме выбора терапии при пограничных психических нарушениях после травмы головного мозга. Обратив внимание на пространственно-временную организацию психической деятельности и межполушарные взаимодействия, докладчик призвал к дифференцированному назначению нейрометаболических средств для лечения тревожно-аффективных и когнитивных расстройств травматического генеза.



По окончании научной программы конференции состоялось обсуждение всех докладов, вызвавших большой резонанс в аудитории. В ходе оживленной дискуссии гости конференции поблагодарили всех выступавших и выразили надежду, что результаты всех представленных исследований в области фармакоэкономики, эпидемиологии и психофармакотерапии психических расстройств будут учтены руководителями и организаторами медицинской помощи.

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.