



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.

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

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

Сайфутдинов Р. И. (Оренбург), 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.

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

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

Мельниченко Г. А. (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
ФЕВРАЛЬ 2016

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»

109125, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, корп. 5

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.

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-1



СОДЕРЖАНИЕ

Клинические рекомендации

<i>Н.Т. Ватутин, А.С. Смирнова, Г.Г. Тарадин, М.А. Эль-Хатиб</i> Обзор рекомендаций по лечению ревматической полимиалгии (EULAR/ACR 2015)	3
--	---

Обзорные статьи

<i>А.Н. Купченко, Ж.Б. Понежева</i> Современные принципы диагностики и лечения ОРВИ	6
---	---

<i>Е.В. Мелёхина, А.Д. Музыка, М.Ю. Калугина, А.В. Горелов, О.Л. Чугунова</i> Современные представления об инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа	13
--	----

Лекция

<i>О.Ш. Ойноткинова, А.В. Есипов, М.Б. Паценко, Д.А. Мироненко, А.В. Тыщук</i> Из истории острых мезентериальных окклюзий (эпоха нового времени). Часть II	20
---	----

Оригинальные статьи

<i>А.Л. Коркин, С.В. Гасанова</i> Оценка проявлений синдрома диспепсии при впервые выявленных язвах желудка и ДПК, ассоциированных с <i>Helicobacter pylori</i>	25
--	----

<i>Д.Н. Андреев, И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Д.Т. Дичева</i> Оценка влияния сопутствующих анамнестических и клинических факторов на эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии	29
---	----

<i>Н.А. Хохлачева, Н.Н. Сергеева, Я.М. Вахрушев</i> Возрастные и гендерные особенности развития желчнокаменной болезни	34
--	----

<i>Е.С. Лапина, М.М. Батюшин, Р.А. Беловолова, И.В. Сарвилина, В.Н. Поганева</i> Особенности регуляции эритропоэза у пациентов с хронической болезнью почек 5Д стадии	40
--	----

<i>А.В. Никитин, О.А. Лепухова, Л.В. Васильева, Е.П. Карпухина</i> Сравнительная эффективность ингаляционных препаратов формотерол/ беклометазон и формотерол/будесонид при бронхиальной астме	45
--	----

<i>О.Е. Коломацкая, А.И. Чесникова</i> Нарушения ритма сердца у беременных женщин — актуальность проблемы и пути ее решения	49
--	----

<i>А.П. Баранов, А.В. Струтынский, О.Ш. Ойноткинова, Е.В. Горбачева, В.В. Тришина, А.С. Гусев-Щербаков, Ю.Ю. Голубев</i> Эффективность лечения ноотропным препаратом Пантогам Актив пациентов с хронической сердечной недостаточностью и депрессивными расстройствами	54
---	----

Разбор клинических случаев

<i>Т.Я. Чернобровкина, Я.Д. Янковская</i> Гепатоцеллюлярный рак. Современные достижения в диагностике и лечении	63
---	----

<i>Н.А. Былова</i> Контрольная работа по терапии	70
---	----

<i>Н.Т. Ватутин, В.С. Колесников, А.А. Тараторина, Е.В. Ещенко, А.В. Филюк, Д.В. Борт</i> Особенности течения пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов	71
--	----

Отчет о мероприятии

<i>В.И. Фролова</i> Психосоматические аспекты астенических и алгических расстройств в психиатрии и общей медицине	77
--	----

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

Н.Т. Ватути^{1,2}, А.С. Смирнова*¹, Г.Г. Тарадин¹, М.А. Эль-Хатиб³¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, кафедра госпитальной терапии, г. Донецк, Украина²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака, отдел неотложной кардиологии и кардиохирургии, г. Донецк, Украина³Центр первичной медико-санитарной помощи № 5, г. Донецк, Украина

ОБЗОР РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКОЙ ПОЛИМИАЛГИИ (EULAR/ACR 2015)

M.T. Vatutin^{1,2}, G.S. Smyrnova*¹, G.G. Taradin¹, M.A. El-Khatib³¹M. Gorky Donetsk National Medical University, Department of Hospital Therapy, Donetsk, Ukraine²V. K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery, Department of Emergency Cardiology and Cardiac Surgery, Donetsk, Ukraine³Center for Primary Health Care № 5, Donetsk, Ukraine

REVIEW OF RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF POLYMYALGIA RHEUMATICA (ACR/EULAR 2015)

Резюме

В сообщении представлены основные положения новых клинических рекомендаций 2015 г. по лечению ревматической полимиалгии Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR 2015).

Ключевые слова: ревматическая полимиалгия, лечение, рекомендации.

Abstract

Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica are reflected in presented translation of new international guidelines (ACR/EULAR 2015).

Key words: polymyalgia rheumatica, treatment, guidelines.

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-3-5

БМАРТ — базисные болезнь-модифицирующие антиревматические препараты, ГКС — глюкокортикостероиды, МТ — метотрексат, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, РП — ревматическая полимиалгия

Ревматическая полимиалгия (РП) представляет собой системное воспалительное заболевание неясной этиологии, встречающееся преимущественно у людей пожилого возраста, характеризующееся болями и скованностью мышц плечевого и/или тазового пояса, часто сочетающееся с височным артериитом [1]. Для диагностики РП предлагались различные диагностические критерии, однако наиболее широко в клинической практике используются диагностические критерии, предложенные Европейской группой по изучению РП [2]. К ним относятся: двусторонняя боль и/или скованность в плечевых суставах; пик заболевания менее чем через 2 нед.; СОЭ в начале болезни не менее 40 мм/ч (по Вестергрену);

длительность утренней скованности более 1 ч; возраст начала болезни 65 лет и более; депрессия и/или снижение массы тела; двусторонняя болезненность верхних конечностей. Диагноз РП считается достоверным при наличии, по крайней мере, 3 любых из перечисленных выше признаков.

На сегодняшний день существует множество расхождений в подходах к лечению РП, которые включают вопросы дозирования глюкокортикостероидов (ГКС) и целесообразности использования базисных болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов (БМАРТ) [3]. К сожалению, большая часть пациентов (29-45%), страдающих РП, не дает

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

адекватного ответа на терапию ГКС в течение первых 3-4 недель. При этом приблизительно у 50% больных наблюдаются разнообразные побочные эффекты на фоне лечения этой группой препаратов.

Целью Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги являлось обеспечение клиницистов кратким, четко изложенным современным руководством, которое поможет стандартизировать подходы к лечению и улучшить прогнозы для пациентов с данным заболеванием. Как обычно, при создании подобных рекомендаций эксперты Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги руководствовались доказательной методологией с использованием классов рекомендаций и уровней доказательности.

Перед началом исследований члены комитета поставили перед собой ряд вопросов, ответы на которые изложены ниже:

1. Насколько эффективны и безопасны различные способы введения ГКС (пероральный, внутримышечный, внутрисуставной), стартовые дозы препаратов и схемы их снижения?
2. Насколько эффективно и безопасно использование БМАРП в лечении РП? Какова оптимальная стратегия назначения БМАРП: моно- или же комбинированная терапия, раннее или позднее начало их применения, и, наконец, можно ли их использовать в комбинации с ГКС?
3. Какова оптимальная продолжительность терапии? Какова наиболее эффективная и безопасная стратегия снижения доз?
4. Каковы особенности терапии пациентов с большей продолжительностью заболевания и длительным применением ГКС?
5. Какова значимость немедикаментозных методов лечения в терапии РП?
6. Какова эффективность и безопасность использования растительных препаратов в её лечении?

В процессе подготовки ответов на поставленные вопросы был изучен большой объем современной научной литературы, посвященный проблеме РП. Полученная информация была тщательно проработана и обобщена, а после детальной оценки и обсуждения, изложена в окончательном варианте данных рекомендаций:

1. На старте терапии больных РП рекомендуется использовать ГКС вместо нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), за исключением возможного кратковременного применения НПВП и/или анальгетиков в случаях, когда болевой синдром ассоциирован с другой патологией (к примеру, сопутствующий остеопороз).
2. Продолжительность лечения пациентов с РП эффективной дозой ГКС должна быть максимально короткой.

3. Минимально эффективными дозами ГКС следует считать 12,5-25 мг преднизолона. Более высокие стартовые дозы препарата целесообразно назначать только пациентам с высоким риском рецидива и низким риском нежелательных событий, в то время как для больных с сопутствующей патологией (например, сахарный диабет, остеопороз, глаукома и т.д.) предпочтительны более низкие дозы ГКС. В качестве стартовых настоятельно не рекомендуются дозы ГКС $\leq 7,5$ мг/сут и > 30 мг/сут.
4. В каждом случае необходимо индивидуально подходить к схемам назначения ГКС, принимая во внимание активность заболевания, данные лабораторных исследований, а также выраженность побочных эффектов.

Предложены следующие принципы снижения доз:

- А) стартовое снижение: рекомендуется медленно уменьшать дозу ГКС до 10 мг/сут в пересчете на преднизолон на протяжении 4-8 нед.
 - В) терапия рецидивов: рекомендуется увеличить дозу перорального преднизолона до уровня, предшествовавшего рецидиву и в последующем уменьшать ее постепенно (в течение 4-8 нед.) до дозы, во время приема которой случился рецидив.
 - С) снижение доз во время ремиссии: после достижения ремиссии необходимо уменьшать дозу перорального преднизолона на 1 мг каждые 4 нед. (либо на 1,25 мг, используя, к примеру, схему 10/7,5 мг через день и т.д.) на протяжении того времени, пока сохраняется ремиссия.
5. Рекомендуется рассматривать внутримышечный путь введения метилпреднизолона как альтернативу пероральным ГКС.
 6. Рекомендовано назначать однократный прием всей дозы ГКС. Разделять дозу препарата на несколько приемов следует в случае выраженного интенсивного болевого синдрома в ночное время суток.
 7. Возможно рассмотрение раннего назначения метотрексата (МТ) в дополнение к терапии ГКС, особенно у больных с высоким риском рецидива, а также у лиц с сопутствующей патологией. МТ также может быть применим у пациентов, находящихся в ремиссии, однако не дающих желаемого ответа на терапию ГКС. Рекомендуемая доза МТ составляет 7,5-10 мг/нед. для перорального приема.
 8. Настоятельно не рекомендуется использование блокаторов фактора некроза опухоли в терапии РП, т.к. до сих пор нет достаточной доказательной базы, подтверждающей пользу включения их в схему терапии. К тому же, в случае назначения этой группы препаратов, увеличивается риск негативного эффекта.
 9. Рекомендуется внедрять индивидуальную программу физических упражнений для пациентов

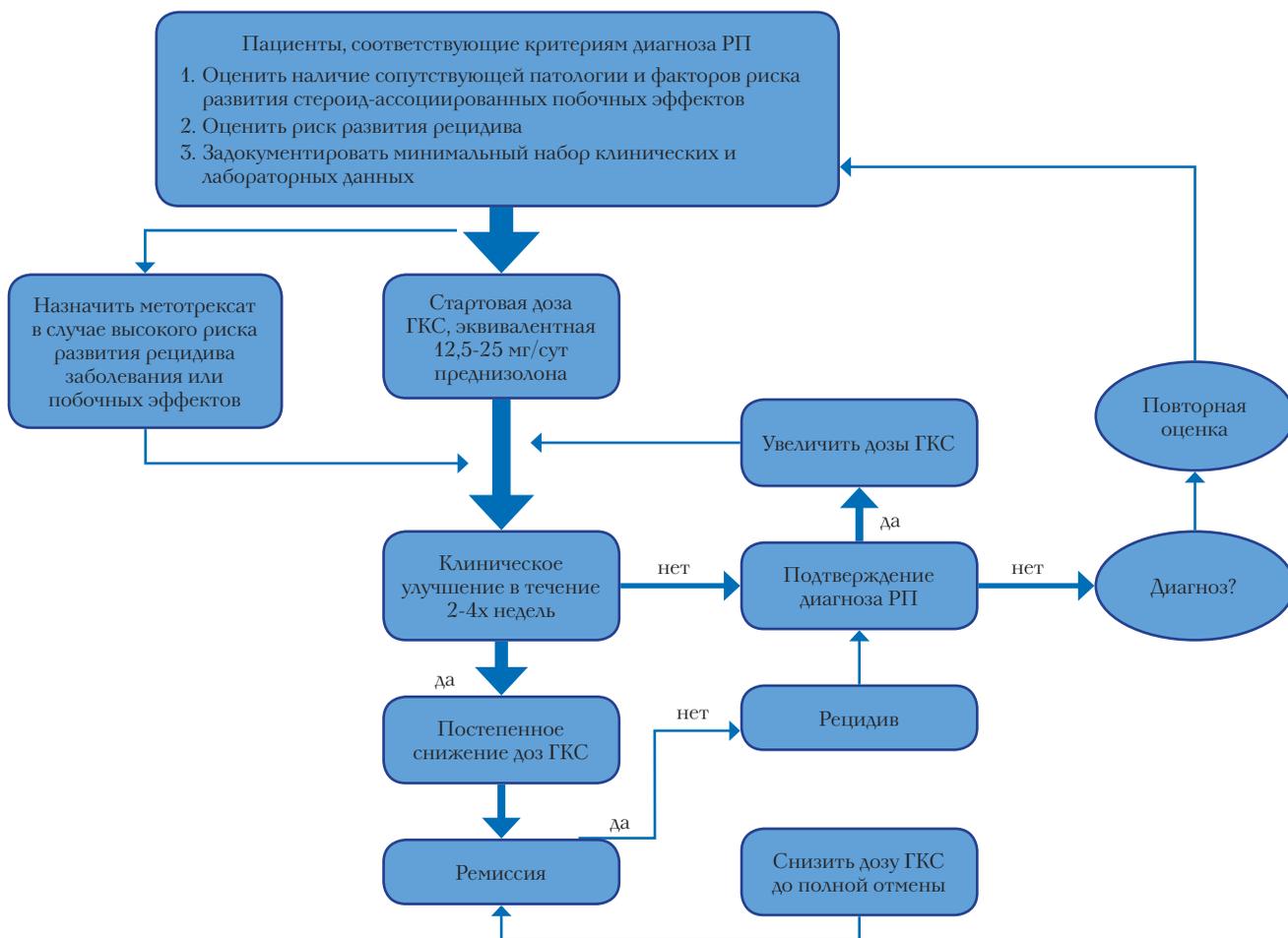


Рисунок 1. Алгоритм лечения РП

с РП, направленную на поддержание массы и функции мышц, а также снижение риска падений.

10. Применение растительных препаратов в терапии РП не рекомендуется. Особенно категорически авторы документа выступают против использования китайских травяных препаратов Yanghe и капсул *Wiqi* у пациентов с РП. Данное заявление связано, в первую очередь, с тем, что вышеуказанные средства не одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в США, а также Европейским агентством лекарственных средств (EMA).

Настоящие рекомендации Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги предназначены, прежде всего, для врачей-клиницистов и предполагается, что они окажут им определённую помощь в ведении пациентов с РП.

Алгоритм лечения РП, основанный на рекомендациях (EULAR/ACR 2015) представлен на рисунке 1.

В заключение необходимо отметить, что рекомендации имеют лишь частичную доказательную базу и

не раскрывают всех аспектов терапии РП. Эксперты Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги отмечают необходимость проведения дальнейших исследований, оценивающих эффективность различных препаратов в терапии РП. Обновление настоящих рекомендаций планируется через 3 года, однако возможно будет необходим и более ранний пересмотр в случае появления данных, идущих вразрез с информацией, имеющейся на сегодняшний день.

Ⓐ

Список литературы:

- Щедрина И.С., Троицкая М.П., Овчаренко С.И. Ревматическая полимиалгия: сложности диагностики. *Лечащий врач*. 2011; 4: 33-36
- Сатыбалдыев А.М. Лечение ревматической полимиалгии. *Современная ревматология*. 2013; 1: 66-72.
- Dejaco C., Singh Y., Perel P. et al. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism. *American College of Rheumatology collaborative initiative Ann Rheum Dis*. 2015; 74: 1799-1807.

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

А.Н. Купченко, Ж.Б. Понежева*

ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва, Россия

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОРВИ

A.N. Kupchenko, Zh.B. Ponezheva*

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

ACTUAL METHODS' OF DIAGNOSIS AND TREATMENT ARVI

Резюме

В работе представлена классификация респираторных вирусов и этиологическая структура ОРВИ в осенне-весенний эпидемиологический период за 2014 год. Подробно представлены клинические особенности и дифференциально-диагностические признаки гриппа и других острых респираторных инфекций. Описаны современные методы диагностики и терапии гриппа и ОРВИ. Представлены терапевтические и профилактические дозы препаратов этиотропной и патогенетической терапии. Изложены основные направления специфической и неспецифической иммунопрофилактики, проведена оценка профилактической вакцинации.

Ключевые слова: грипп, острые респираторные вирусные инфекции, методы диагностики и лечения, вакцинация, иммунопрофилактика.

Abstract

The classification of respiratory viruses and etiological structure in coldly epidemiological period of year 2014 in article, clinical features and differential — diagnostics symptoms of influenza and other acute respiratory infections are presented in detail, modern methods of diagnosis and treatment of influenza and ARVI described, therapeutic and prophylactic doses of drugs for etiological and pathogenesis therapy, the basic directions of specific and nonspecific immunization and preventive vaccination presented in article.

Key words: influenza, acute respiratory viral infections, methods of diagnosis and treatment, vaccination.

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-6-12

БА — бронхиальная астма, БВРС — Ближневосточный респираторный синдром, ИФА — иммуноферментный анализ, ОРВИ — острые респираторные вирусные инфекции, ОРЗ — острое респираторное заболевание, ПЦР — полимеразная цепная реакция, РИФ — иммунофлюоресцентный метод, РНГА — реакция непрямой гемагглютинации, РСК — реакция связывания комплимента, РТГА — реакцией торможения гемагглютинации, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ССС — сердечно-сосудистая система, ХОБЛ — хроническое обструктивное заболевание легких, ЦНС — центральная нервная система

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) — самая распространенная группа заболеваний, которая характеризуется преимущественным поражением респираторного тракта человека вне зависимости от возраста, места проживания и социального статуса. ОРВИ занимают лидирующее место в структуре инфекционной патологии [1] и по данным Роспотребнадзора в Российской Федерации ежегодно регистрируется 27,3 — 41,2 млн. случаев [2]. Общий экономический ущерб от ОРВИ в России колеблется от 40 до 100 млрд. рублей ежегодно [3, 4], что составляет около 80% ущерба от всех инфекционных заболеваний [5] и до 90% всех выплат по временной нетрудоспособности [6, 7]. Этиологическое разнообразие возбудителей ОРВИ (рис. 1), их быстрая изменчивость, высокая контагиозность, формирование устойчивости к лекарственным сред-

ствам, объясняют частое развитие эпидемий и пандемий острых вирусных заболеваний респираторного тракта [8].

В период пандемий за 9-10 месяцев в эпидемический процесс вовлекается более 30% населения Земли [9, 10]. ОРВИ нередко протекают с осложнениями и вызывают обострения хронических заболеваний. Причинами развития неблагоприятных последствий, как правило, являются позднее обращение за медицинской помощью и наличие сопутствующей соматической патологии. Учитывая ежегодный значительный ущерб здоровью населения и экономике во всем мире, с целью снижения заболеваемости, развития осложнений и смертности, была разработана «Всемирная программа действий по эпидемиологическому надзору и борьбе с гриппом (Global Agenda on influenza surveillance and control)» [11].

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

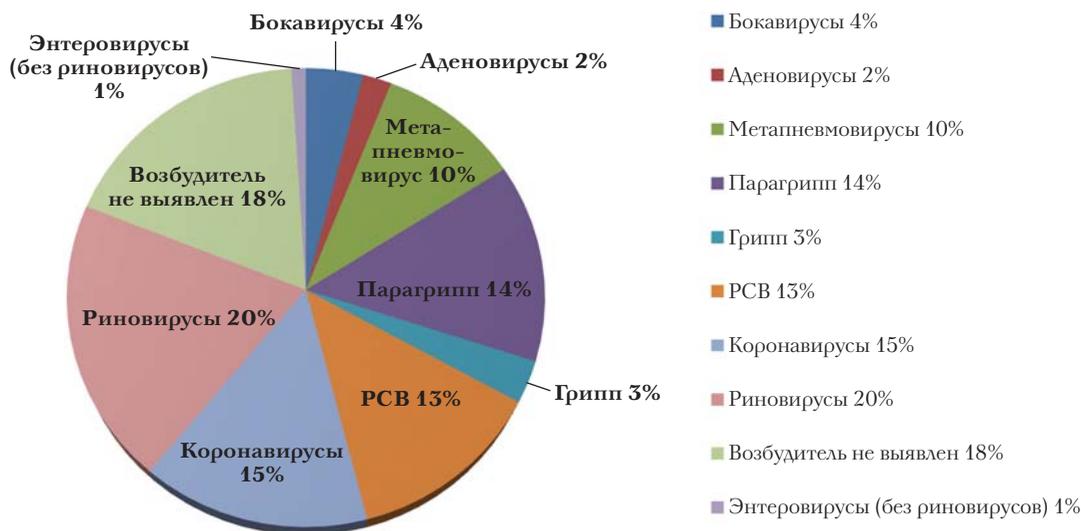


Рисунок 1. Этиологическая структура ОРВИ за 2014 год

Естественная восприимчивость к ОРВИ высокая. Нестойкий иммунный ответ, отсутствие перекрёстного иммунитета и большое количество серотипов возбудителей ОРВИ способствуют развитию заболевания у одного и того же человека несколько раз в год, что приводит к снижению общей сопротивляемости организма [12]. Заболеваемость ОРВИ регистрируется повсеместно и круглогодично, однако пик заболеваемости приходится на холодное время года. Крупные эпидемии гриппа возникают в среднем 1 раз в 3 года, их обычно вызывают но-

вые штаммы вируса, но возможна рециркуляция сходных по антигенному составу штаммов после нескольких лет их отсутствия. Пути передачи инфекции чаще всего воздушно-капельный и контактно-бытовой.

В настоящее время помимо гриппа выявлено более 200 вирусов, поражающих респираторный тракт. В основном они представлены миксовирусами, а также риновирусами, коронавирусами, аденовирусами, энтеровирусами [13, 14, 15]. Различные респираторные вирусы представлены в табл. 1.

Таблица 1. Классификация основных вирусов, тропных к респираторному тракту

Семейство	Род	Вид	Преобладающее поражение респираторного тракта
РНК — вирусы			
Orthomyxoviridae	Influenzavirus	Грипп А, В, С	Трахеит
Paramyxoviridae	Paramyxovirus	Парагрипп 1-4	Ларингит
	Pneumovirus	РС-вирус 1-3	Пневмония, бронхолит
	Metapneumovirus	Метапневмовирусы А и В	Пневмония
	Morbillivirus	Вирус кори	Ринофарингит
Picornaviridae	Rhinovirus	Риновирус типов 1-115	Ринит
	Enterovirus	Коксаки А 1, 2, 21, 23, Коксаки В 1, 3-5, ЕСНО 2, 4, 6, 8-14, 20, 22-25	Ринофарингит
Coronaviridae	Coronavirus	Коронавирус человека	Трахеит, фаринголарингит
		ТОРС-ассоциированный коронавирус	Пневмония
Reovirida	Reovirus	Орторевовирусы 1-3, Ротавирус	Ринофарингит
	Picornaviridae	Коксаки А 1-6, 8, 10, 16, 22, В3	Герпангины
ДНК — вирусы			
Adenoviridae	Mastadenovirus	Аденовирусы 1-7, 14, 21	Финготонзиллит
Herpesvirales	Simplexvirus	Вирусы простого герпеса 1, 2, 6 типов	Пневмония
	Lymphocryptovirus	Вирус Эпштейн — Барр	Мононуклеоз
Parvoviridae	Bocavirus	Бокавирус приматов 1-4	Пневмония

Начало и течение ОРВИ вне зависимости от этиологии чаще острое. Отличается аденовирусная инфекция, характеризующаяся постепенным началом и затяжным, волнообразным течением [16]. В преобладающем большинстве ведущим клиническим синдромом является катаральный, максимально выраженный интоксикационный синдром наблюдается при гриппе [17].

Характерным для реовирусной, аденовирусной, корновирусной и бокавирусной инфекций является сочетание симптомов поражения верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта [18, 19, 20]. Клинико-диагностические признаки основных острых респираторных инфекций представлены в таб. 2.

Грипп — острое инфекционное заболевание, вызываемое различными серотипами вируса гриппа, характеризующееся поражением респираторного тракта, преимущественно трахеи, проявляющееся выраженной интоксикацией, лихорадкой и умеренным катаральным синдромом. Продолжительность инкубационного периода составляет от нескольких часов до 1-2 дней. Источник инфекции — больной человек, который наиболее заразен в первые 3 дня заболевания.

Вирусы гриппа А обуславливают пандемии, эпидемии; вирусы гриппа В — эпидемии; вирусы гриппа С вызывают лишь спорадические случаи заболевания. Анализ заболеваемости и распространенности гриппа позволил выявить пандемии и эпидемии начиная с XVII века [21, 22, 23].

Выделение вируса при неосложненном течении гриппа продолжается 5-7 дней, при осложненном —

10-14 дней от начала заболевания. Лихорадка, сохраняющаяся более 5 дней, свидетельствует о присоединении бактериальных осложнений. Резко выражен интоксикационный синдром: общая слабость, ощущение разбитости, головная боль, головокружения, светобоязнь, вялость, жжение за грудиной, боли в глазных яблоках, животе, мышцах, суставах, адинамия, ухудшение аппетита. При тяжелых формах гриппа развиваются геморрагический, менингеальный, энцефалический синдромы [24]. Катаральный синдром выражен слабо или умеренно и развивается на 2-3-й день от начала заболевания. Клинически проявляется гиперемией и зернистостью задней стенки глотки, першением и болью в горле при глотании, инъекцией сосудов слизистых оболочек зева, заложенностью носа, чиханием, скудным серозным отделяемым, сухим мучительным кашлем. Специфическим для вирусов гриппа является поражение легких в 1-2 сутки заболевания. Острый сегментарный отек легких не имеет клинических проявлений, выявляется только рентгенологически по характерным затемнениям сегмента или доли легкого, с быстрым обратным развитием в течение 3-5 дней. Острый геморрагический отек легких развивается при тяжелых и гипертонических формах гриппа, протекающих с респираторным токсикозом, сердечно-сосудистой и почечной недостаточностью. В начале болезни характерны функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы, клинически проявляющиеся тахикардией, приглушением тонов сердца, повышением артериального давления, в дальнейшем развиваются умеренные брадикардия и гипотензия [25].

Таблица 2. Дифференциально-диагностические признаки гриппа и наиболее распространенных острых респираторных инфекций

Признаки	Грипп	Парагрипп	Аденовирусная инфекция	РС-инфекция	Риновирусная инфекция
Возбудитель	Вирусы гриппа 3 серотипа (А, В, С)	Вирусы парагриппа 5 серотипов (1-5)	Аденовирусы 49 серотипов	РС вирус 1 серотип	Риновирусы 114 серотипов
Инкубационный период	До 3 дней	3-4 дня	7-14 дней	3-7 дней	2-3 дня
Ведущий клинический синдром	Интоксикационный	Катаральный	Катаральный	Дыхательная недостаточность	Катаральный
Внешний вид больного	Гиперемия и одутловатость лица, склерит	Бледность лица	Бледность лица, конъюнктивит	Бледность лица	Мацерация кожи возле носовых отверстий
Лихорадка	Высокая	Умеренная	Высокая, длительно	Умеренная с постепенным развитием	Субфебрилитет
Катаральный синдром	Сухой кашель, сухость и першение в горле, реже заложенность носа и ринорея	Сухой кашель, грубый осиплый голос, гиперемия зева	Конъюнктивит, ринорея, гиперемия зева, отек миндалин. Лимфаденит генерализованный.	Сухой кашель с обструктивным компонентом. Лимфаденит региональный	Насморк, чихание, ринорея
Осложнения	Острый бронхит, пневмония, обострение БА и ХОБЛ, поражение ССС, ЦНС и почек	Острый бронхит, обострение БА и ХОБЛ	Ангина, отит, синусит, миокардит, обострение БА и ХОБЛ	Пневмония, обострение БА и ХОБЛ	Отит, синусит обострение БА и ХОБЛ

Характерной чертой гриппа является астенический синдром, проявляющийся слабостью, быстрой утомляемостью, потливостью и сохраняющийся в период реконвалесценции.

Парагрипп — острое респираторное вирусное заболевание, характеризующееся умеренным интоксикационным синдромом, поражением верхних дыхательных путей, преимущественно гортани. Парагриппозные вирусы обуславливают до 20% острых респираторных заболеваний у взрослых и до 30% — у детей. В клинической картине преобладают признаки поражения эпителия верхних дыхательных путей. Характерным симптомом является грубый лающий кашель. Ларингит и трахеит у взрослых встречаются сравнительно редко (14-20%), значительно чаще у детей (до 60%) с проявлениями стеноза гортани («ложный круп») [26].

Аденовирусная инфекция — острое инфекционное заболевание, поражающее слизистые оболочки дыхательных путей, органов зрения, кишечника, лимфоидной ткани [27]. Наиболее частая заболеваемость встречается у детей и лиц молодого возраста. Классическим проявлением аденовирусной инфекции является сочетание четырех основных симптомов: ринита с обильным серозно-слизистым отделяемым, гранулёзного фарингита, конъюнктивита и лихорадки. Возможны признаки ларингита, трахеита, бронхита, полилимфоаденопатии, сплено- и гепатомегалии, у детей наблюдается диарея, боли в животе, обусловленные поражением мезентериальных лимфатических узлов.

Риновирuсы — самая сложная группа по числу антигенных серотипов. Риновирuсная инфекция — острое высококонтагиозное инфекционное заболевание с ведущим симптомом ринита с интенсивными серозно-водянистыми выделениями. Наряду с ринореей часто наблюдают сухой кашель, гиперемию век, слезотечение. У детей младшего возраста болезнь протекает тяжелее, чем у взрослых, из-за более выраженных катаральных явлений. Осложнения наблюдаются редко. У часто и длительно болеющих пациентов клинические проявления были ярче: выраженные бронхообструкции различной степени и усиление картины атопического дерматита [28].

Респираторно-синцитиальная инфекция — острое респираторное заболевание, которое характеризуется лихорадкой и повреждением нижних дыхательных путей с развитием диффузного бронхита, нередко сопровождающегося обструктивным синдромом. Чаще болеют дети, особенно до 2 лет. Постоянным и основным симптомом заболевания является сухой приступообразный, навязчивый кашель, несколько напоминающий кашель при коклюше [29]. Заболевание у детей начинается постепенно с поражения слизистых оболочек носа, частого чиха, уме-

ренной гиперемии зева, нёбных дужек, задней стенки глотки. У части больных процесс приобретает затяжное течение, сопровождается рецидивами [30].

Метапневмовирусная инфекция циркулирует круглогодично и имеет выраженное сезонное распределение, перекрывающее циркуляцию РС-вируса [31]. Основными клиническими симптомами являются высокая лихорадка, кашель, диспноэ, одышка, реже — ринорея, миалгия. Лихорадка более 39 °С, сильный кашель и осиплость голоса у детей с метапневмовирусной инфекцией наблюдаются чаще, но тяжесть заболевания более выражена при респираторно-синцитиальной инфекции [32].

Энтеровирусная инфекция характеризуется разнообразием вариантов клинического течения. Инкубационный период при разных формах Коксаки и ЕСНО инфекций не имеет существенных различий и колеблется от 2 до 7 дней (чаще 2-4 дня). Начало заболевания острое, внезапное с подъемом температуры до 38 — 40°С, с головной болью, недомоганием, головокружением, слабостью, тошнотой и рвотой, гиперемией лица, инъекцией сосудов склер, умеренной гиперемией небных дужек, наблюдается зернистость слизистой оболочки мягкого неба и полиморфная сыпь. Типичным признаком энтеровирусной инфекции служат повторные температурные волны. Катаральная форма энтеровирусной инфекции характеризуется насморком с серозно-слизистыми выделениями, сухим кашлем и аускультативно сухими хрипами; часто сочетается с другими синдромами энтеровирусной инфекции — серозным менингитом, кишечными расстройствами, миалгией, энтеровирусной лихорадкой [33].

Клиническая картина **коронавирусной инфекции** в большинстве случаев проявляется ринитом с обильными водянистыми выделениями из носа при отсутствии симптомов интоксикации и лихорадки. Отдельно рассматривается тяжелый острый респираторный синдром — ТОРС (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS). Инкубационный период 2-10 суток. В первые дни преобладают симптомы интоксикации. На 3–7 сутки болезни развивается респираторная фаза с выраженными признаками поражения нижних дыхательных путей: усиливается кашель, появляется одышка, чувство нехватки воздуха, аускультативно ослабленное дыхание, влажные мелкопузырчатые и крепитирующие хрипы, тахикардия. При прогрессировании болезни у 10–20% больных отмечается острый респираторный дистресс-синдром на 3-5 сутки заболевания. Возможно сочетание респираторного синдрома и признаков поражения желудочно-кишечного тракта. У большинства больных (80–90%) заболевание заканчивается выздоровлением.

Ближневосточный респираторный синдром (БВРС) — это острое респираторное заболевание,

которое сопровождается лихорадкой, кашлем, одышкой, затрудненным дыханием и в большинстве клинически подтвержденных случаев быстро переходит в тяжелую первичную вирусную пневмонию [19].

Реовирусная инфекция — острое заболевание, которое сопровождается катаральным и диспепсическим синдромами, преимущественно встречается у детей от полугода до 3-5 лет. Семейство реовирусов делится на 3 рода, из которых клиническое значение имеют реовирусы и ротавирусы. Инкубационный период длится от 1 до 7 дней. Начало заболевания острое, сопровождается фебрильной лихорадкой, головной болью, ринореей, гиперемией лица, инъекцией сосудов склер, конъюнктивитом, гиперемией слизистой оболочки миндалин, задней стенки глотки, дужек, сухим кашлем, лимфоаденопатией, возможна гепатоспленомегалия. Катаральный синдром часто сочетается с клиникой острого гастроэнтерита [34].

Герпетическая инфекция. Острое начало заболевания сопровождается герпетической лихорадкой, ознобом, головной болью, сухостью и гиперемией слизистых оболочек ротоглотки. Высыпания, типичные для герпетической инфекции появляются на 3-7-й день от начала лихорадочного периода. Катаральный синдром мало выражен. Течение заболевания длительное.

Бокавирусная инфекция — острое инфекционное заболевание, с сочетанным поражением респираторного и гастроинтестинального трактов. Наиболее часто болеют дети, особенно в возрасте до 3 лет [35].

В связи с особенностями строения и жизнедеятельности вирусов на ранних этапах заболевания практически все виды ОРВИ имеют схожие клинические проявления, в общем анализе крови наблюдаются неспецифические изменения в виде лейкопении, нейтропении, лимфоцитоза при нормальной СОЭ. Для подтверждения клинического диагноза, дифференциации респираторного вируса и для эпидемиологических целей проводятся различные лабораторные методы специфической диагностики ОРВИ.

Наиболее быстрыми методами получения результатов (через 3-5 часов) являются иммунофлюоресцентный метод (РИФ), иммуноферментный анализ (ИФА) с выявлением антигенов вирусов в периферической крови, эпителии ротоглотки и выявление антител к вирусам в периферической крови. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) является наиболее современным, высокочувствительным и специфичным методом, основанным на обнаружении ДНК/РНК вируса в крови, слюне, мокроте и других секретах [36, 37].

В практическом здравоохранении пользуются реакцией торможения гемагглютинации (РТГА), реакцией связывания комплимента (РСК), реакцией не-

прямой гемагглютинации (РНГА), реакцией определения антител к нейраминидазе. К наиболее точным методам диагностики относится также вирусологический метод, который редко применяется на практике в настоящее время в силу жестких условий забора материала и его транспортировки [38].

Для методов ретроспективной диагностики чаще используют серологические реакции в парных сыворотках, полученных в начале заболевания и в период реконвалесценции (с интервалом 8-12 дней), при этом диагностическим является нарастание титра антител в 4 и более раз [39].

При формулировке диагноза ОРВИ учитывают нозологическую и клиническую формы, степень тяжести, период болезни. При наличии осложнений и сопутствующих заболеваний указывают их отдельной строкой.

Лечение легкой и среднетяжелой форм ОРВИ проводят в амбулаторных условиях. Госпитализируются больные ОРВИ с тяжелыми формами, больные с осложнениями и по эпидемиологическим показаниям, в том числе и с легким течением болезни.

Выбор метода лечения ОРВИ зависит от клинической картины, степени проявлений симптомов, тяжести заболевания и наличия осложнений.

Методы медикаментозного лечения включают этиотропные препараты, средства симптоматической терапии и препараты иммунотерапии. Также используются физиотерапевтические методы лечения, санация верхних дыхательных путей, аэрация помещений, гигиенические мероприятия.

Согласно стандартам лечения гриппа и ОРВИ рекомендованы препараты, представленные в таблице 3 [40, 41].

Основными направлениями эффективного лечения ОРВИ являются раннее начало приема этиотропных препаратов с учетом резистентности циркулирующих штаммов вируса, проведение противовоспалительной и дезинтоксикационной терапии. Своевременное назначение антибактериальных препаратов необходимо только при развитии бактериальных осложнений и для профилактики при тяжелой форме ОРВИ. Неоправданно назначение антибиотиков для лечения и профилактики осложнений при легкой и среднетяжелой формах ОРВИ.

Учитывая активную циркуляцию в осенне-весенний период не только вирусов гриппа, но и других респираторных вирусов, поиск препаратов, обладающих широким спектром антивирусной активности, является актуальной проблемой практического здравоохранения. В настоящее время особого внимания заслуживают препараты направленного действия, влияющие на системы неспецифической резистентности. Разработаны и широко используются бактериальные лизаты (ИРС-19, имудон, бронхомунал), рибосомальные иммуномодуляторы (рибомунил), препараты мембранных фракций и их синтетические аналоги основных бактерий, вызывающих респираторные инфекции (ликопид, биостим и др.).

Таблица 3. Основные препараты этиотропной и патогенетической терапии ОРВИ

Группа препаратов	Препараты	Терапевтическая схема	Профилактический курс
Ингибиторы нейраминидазы	Занамавир (Реленза)	40 мг x 2 р/д 5 дней	-
	Осельтамивир (Тамифлю)	0,15 г x 2 р/д 5 дней	Экстренная профилактика при контакте с больным гриппом
Ингибитор слияния (фузии)	Умифеновир (Арбидол)	0,2 г каждые 6 часов 5 дней;	0,2 г/сут в течение 10-14 дней
Индукторы интерферонов	Кагоцел	24 мг 3 р/сут в первые 2 дня, в последующие 2 дня — по 12 мг 3 р/сут;	2 дня по 24мг/сут, через 5 дней повторить
	Тилорон (Амиксин, Лавомакс)	По 0,125 г в первые 2 дня, затем по 0,125 г через 48 ч. Курс 10 таблеток	для профилактики по 0,125 г 1 раз в 5-7 дней. Курс 6 таблеток.
	Циклоферон	600 мг через каждые 48ч № 5	600 мг 1, 2, 4, 6, 8 сутки, далее еще 5 раз с интервалом 72 часа
Ингибитор NP-белка	Ингавирин	90 мг/сут 5 дней	90 мг/сут в течение 7 дней после контакта с больным ОРВИ
Интерферон альфа-2 человеческий рекомбинантный	Виферон	500 тыс. МЕ 2 р/сут 5 дней	
	ГенферонЛайт	250 тыс. МЕ 2 р/сут 5 дней Интраназально по одной дозе в каждый носовой ход 3 р/сут 5 дней	Интраназально по одной дозе в каждый носовой ход 2 р/сут 5-7 дней.
	Гриппферон	по 3 капли/дозы в каждый носовой ход 5-6 р/сут 5 дней	по 3 дозы 2 р/сут на протяжении контакта с больным

Очевидно использование безопасных препаратов местного применения, эффект которых заключается в стимуляции синтеза антител всех классов иммуноглобулинов, большая часть которых в виде повышения концентрации секреторного IgA, образующего на поверхности слизистой барьер в виде пленки [42]. Иммунопрофилактика респираторных инфекций должна осуществляться с помощью препаратов, способных индуцировать специфический иммунитет и стимулировать неспецифическую резистентность. В зависимости от технологии изготовления, вакцины делятся на два класса: живые и инактивированные. Несмотря на неинвазивный путь введения (интраназальный) и низкую стоимость живых вакцин, они обладают реактогенностью и рядом противопоказаний, в связи с чем для массовой вакцинации рекомендованы инактивированные вакцины. На территории РФ зарегистрированы несколько видов вакцин для специфической профилактики гриппа, которые производятся с учетом как международных, так и российских рекомендаций по штаммовому составу (с учетом ожидаемых ежегодно циркулирующих разновидностей вирусов гриппа). Широко и успешно используются для вакцинации Гриппол (Россия), Флюарикс (Бельгия), Инфлювак (Нидерланды). Оценка экономической эффективности вакцинации против гриппа взрослого работоспособного населения выявила рентабельность вакцинопрофилактики гриппа. При этом было показано, что экономический эффект от вакцинопрофилактики увеличивается пропорционально росту уровня заболеваемости гриппом и коэффициент эффективности практически равен 12,1 [43]. Оценка состояния привитых спустя 6 месяцев после иммунизации показала, что

применение вакцины у пациентов пульмонологического профиля способствовало снижению частоты ОРЗ в 1,4 раза, частоты обострений бронхообструктивного синдрома — в 2,5 раза, частоты амбулаторных визитов по поводу ОРЗ или обострения основного заболевания — более чем в 2 раза, потребности в стационарной помощи — в 3,9 раза [44]. Широкий спектр инфекционных возбудителей, число которых постоянно растет, определяет сложности разработки средств специфической защиты. Темпы разработки действенных средств специфической иммунопрофилактики ОРВИ не соответствуют современным требованиям в связи с разнообразием респираторных вирусов, наличием штаммов, резистентных к противовирусным средствам и ускользанием от иммунных реакций. Наличие большого числа вирусных микст-инфекций и присоединение бактериальной инфекции указывает на необходимость поиска направленной терапии и профилактики ОРВИ.

A

Список литературы:

1. Львов Н.И., Лихопоев В.П. Острые респираторные заболевания. Руководство по инфекционным болезням: в 2 кн. 4-е изд., доп. и перер. — СПб.: Фолиант, — 2011, 2(III): 7-122.
2. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2010 году». М.: ФГУ Центр гигиены и эпидемиологии. 2011; 297 с.
3. Викулов Г.Х. Референс-лаборатория ВОЗ по диагностике гриппа H5. Еженедельный бюллетень по информационному мониторингу проявлений гриппа H1N1 и других генотипов вируса с пандемическим потенциалом за период 23.05.2010–28.05.2010. Выпуск № 9. ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор»: 24–25.

4. Осидак Л.В., Еропкин М.Ю., Ерофеева М.К. и др. Грипп А (H1N1) 2009 в России. TerraMedicaNova. 2009; 4-5: 6-9.
5. Тишкина И.С. Профилактические программы у часто болеющих детей раннего возраста в учреждениях первичного звена. Дис. на соискание ученой степени к.м.н. - М., 2015: 5
6. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Принципы лечения острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у детей в амбулаторных условиях. Consilium medicum. Педиатрия. 2010; 3: 40-46.
7. Лыткина И.Н., Малышев Н.А. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения. Леч. Врач. 2010; 10: 65-69.
8. Hustedt J.W., Vazquez M. The changing face of pediatric respiratory tract infections: how human metapneumovirus and human bocavirus fit into the overall etiology of respiratory tract infections in young children. Yale J. Biol. Med. 2010; 83(4): 193-200.
9. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным заболеваниям у детей. М.: Гэотар Медицина, 2002: 12-16.
10. Островский Н.Н., Белова Е.Г. Острые респираторные заболевания. Леч. Врач. 2001; 8: 26-28.
11. Слепушкин А.Н. Всемирная программа действий ВОЗ по надзору и борьбе с гриппом. Вакцинопрофилактика гриппа и ОРЗ. 2002; 4(22): 2-3.
12. Баранов А.А. Детские болезни. М.: Гэотар Медицина 2002; 880 с.
13. Деева Э.Г. Грипп. На пороге пандемии. М. 2008; 212 с.
14. Львов Н.И., Писарева М.М., Мальцев О.В., Бузицкая Ж.В., Афанасьева В.С., Михайлова М.А. Особенности этиологической структуры ОРВИ в отдельных возрастных и профессиональных группах населения Санкт-Петербурга в эпидемический сезон 2013-2014 гг. Журнал инфектологии. 2014; 6(3): 62-70.
15. Калужин О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. М., 2014; 140 с.
16. Мазанкова Л.Н. Детские инфекции. Справочник практического врача. — М.: МЕДпресс-информ, 2009; 240 с.
17. Павелкина В.Ф., Ласеева М.Г., Еровиченков А.А., Пак С.Г. Современный подход к оценке интоксикационного синдрома при гриппе. Медицинский альманах. 2011; 4(17): 115-117.
18. Швец Е.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности и диагностика бокавирусной инфекции у детей. Автореферат дис. на соискание ученой степени к. м. н. Москва. 2009.
19. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемической опасности. Лечащий врач. 2013; 10: 49-54.
20. Белан Ю.Б., Полянская Н.А. Особенности клинического течения моно- и микст-вариантов ротавирусной инфекции у детей раннего возраста. Мать и дитя. Педиатрия. Специальный номер. 2008; 18: 1190-1192.
21. Potter C.W. Chronicle of influenza pandemics / In: Nicholson K.G., Webster R.G., Hay A. (eds). Textbook of influenza. London: Blackwell, 1998: 3-9.
22. Taubenberger J.K. The Origin and Virulence of the 1918 «Spanish» Influenza Virus. Proc. Amer. Phil. Soc. 2006; 150: 86-112.
23. Львов Д.К., Малышев Н.А., Колобухина Л.В. и др. Грипп, вызванный новым пандемическим вирусом А/Н1N1 swl: клиника, диагностика, лечение. Методические рекомендации. М.: Департамент здравоохранения г. Москвы, 2009; 18 с.
24. Малый В.П., Романцов М.Г., Сологуб Т.В. Грипп. Пособие для врачей Санкт-Петербург -Харьков 2007; 48 с.
25. Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward AC. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2009; 9(10): 601-610.
26. Гепле Н.А., Колосова Н.Г., Малахов А.Б., Волков И.К. Острый обструктивный ларингит круп у детей: диагностика и лечение (по материалам клинических рекомендаций). Russian Medical Journal. 2014; 14(22): 1006-1009.
27. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология. 2007: 361-363.
28. Понежева Ж.Б., Купченко А.Н., Понежева Л.О. Респираторные вирусные инфекции в группе часто и длительно болеющих людей с атопиями. Материалы VII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. М., 2015; 273 с.
29. Баранов А.А. Детские болезни. М. ГОЭТАР-МЕД. 2002; 603 с.
30. Stein R., Wright A., Morgan W. et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. Lancet. 1999; 354: 541-545.
31. Евсеева Е.Л. Клинико-эпидемиологические особенности, диагностика метапневмовирусной инфекции у детей. Автореферат дис. на соискание ученой степени к. м. н., Москва. 2009.
32. Сергиенко Е.Н., Германенко И.Г. Острые респираторные вирусные инфекции у детей. Медицинский журнал. 2010; 2: 22-27.
33. Руководство по инфекционным болезням у детей. под ред. чл.-кор. АМН СССР проф. С. Д. Носова. Москва, Медицина. 1972; 448 с.
34. Киселева О.И., Мариничева И.Г., Сомининой. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции. СПб., 2003; 245 с.
35. Швец Е.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности и диагностика бокавирусной инфекции у детей. Автореферат на соискание ученой степени к. м. н. М., 2009.
36. Гринбаум Е.Б., Литвинова О.М., Банников А.И. и др. Полиморфизм популяции современных вирусов гриппа А и В человека. Вестник РАМН. 1994; 9: 36-40.
37. Carrol K.S. Miniview Laboratory diagnosis of lower respiratory tract infection: Controversy and Conundrums. S. Cline Microbiol. 2002; 9: 20.
38. Грипп-диагностика. Пособие для врачей. <http://www.epidemiolog.ru/diagnost/4423.html>
39. Садовников И.И. Некоторые вопросы клиники, диагностики и лечения ОРВИ. Русский медицинский журнал. 2005; 21: 1397-1399.
40. Клинические рекомендации: Острые респираторные вирусные инфекции у взрослых. Национальное научное общество инфекционистов. 2014: 27-34.
41. Клинические рекомендации: Грипп у взрослых. Национальное научное общество инфекционистов 30 октября 2014: 28-35
42. Караулов А.В., Ликов В.Ф. Иммуноterapia респираторных заболеваний. Руководство для врачей. М., 2004; 32 с.
43. Ельшина Г.А., Тиньков А.Н., Борщук Е.А., Шарпов Д.Ф., Горбунов М.А., Лонская Н.И., Бектимиров Т.А. Эпидемиологическая и экономическая эффективность вакцинации против гриппа взрослого работоспособного населения вакциной Инфлювак. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2007; 2(33): 47-53.
44. Костинов М.П., Ерофеева М.К., Харит С.М. Эффективность и безопасность вакцинопрофилактики гриппа у разных контингентов. TERRA MEDICA. 2011; 3(2): 7-11.

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

Е.В. Мелёхина^{1*}, А.Д. Музыка^{1,2}, М.Ю. Калугина¹,
А.В. Горелов¹, О.Л. Чугунова²

¹ — Клинический отдел инфекционной патологии ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

² — Кафедра госпитальной педиатрии № 1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 6 ТИПА

E.V. Melehina^{1*}, A.D. Muzyka^{1,2}, M.Ju. Kalugina¹,
A.V. Gorelov¹, O.L. Chugunova²

¹ — Clinical department of infectious diseases, Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology», Moscow, Russian Federation

² — Department of hospital Pediatrics № 1 pediatric faculty, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

CURRENT CONCEPT OF HUMAN HERPESVIRUS TYPE 6 INFECTION

Резюме

Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 6 типа, относящегося к β -герпесвирусам, широко распространена и активно изучается в последние годы в связи с несовершенством диагностики, а также участием в формировании хронической соматической патологии. Согласно международной классификации, принятой в 2012 г., вирус герпеса человека 6А типа и вирус герпеса человека 6В типа являются самостоятельными таксономическими единицами, которые различаются по последовательности нуклеотидов, строению, эпидемиологии, возрасту инфицирования, особенностям течения, чувствительности к терапии. В обзоре приведены современные данные о клинических проявлениях, способах диагностики и терапии инфекции вируса герпеса человека 6 типа в разном возрасте.

Ключевые слова: вирус герпеса человека 6 типа, изоляты типа А и В вируса герпеса человека 6 типа, противовирусная терапия

Abstract

Human herpes virus type 6 infection is widely distributed. It is extensively studied recent years due to the imperfection of diagnostics, as well as participation in the formation of chronic somatic pathology. According to the international classification 2012, the human herpes virus 6A and human herpesvirus 6B are separate taxonomic units, which vary in sequence of nucleotides, structure, epidemiology, age of infection, the characteristics of flow, sensitivity to therapy. The review contains current data on clinical manifestations, methods of diagnosis and therapy of human herpes virus 6 infection at different ages.

Key words: human herpes virus type 6, isolates A and B of human herpesvirus type 6, antiviral therapy

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-13-19

HLA — человеческий лейкоцитарный антиген, IgG — иммуноглобулины G, IgM — иммуноглобулины M, Th — Т-хелперы, ВГЧ-6А — вирус герпеса человека 6А типа, ВГЧ-6В — вирус герпеса человека 6В типа, ВГЧ-8 — вирус герпеса человека 8 типа, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ВПГ-1 — вирус простого герпеса 1 типа, ВПГ-2 — вирус простого герпеса 2 типа, ВЭБ — вирус Эпштейна-Барр, ГВИ — герпесвирусная инфекция, ИФА — иммуноферментный анализ, ИФН — интерфероны, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита, хiВГЧ-6 — хромосомная интеграция ВГЧ-6, ЦМВ — цитомегаловирус

Семейство герпесвирусов широко распространено в природе и представлено более чем 100 видами. Вирусы данной группы поражают не только человека, но и других млекопитающих, а также земноводных и пресмыкающихся. Представители семейства характеризуются пантропностью к органам и тканям, пожизненной персистенцией в организме, способно-

стью вызывать многообразные манифестные формы (табл. 1) [2].

Все герпесвирусы человека могут быть подразделены на три основных подсемейства, которые отличаются по структуре генома, тропизму к клеткам хозяина, спектру активности и способности к латенции.

*Контакты. E-mail: e.melekhina@mail.ru. Телефон: (495) 672-11-58

Таблица 1. Характеристика семейства герпесвирусов человека (Paludan S.R. et al., 2011; West J.A. et al., 2011)

Название	Подсемейство	Тип инфицируемых клеток		Патофизиология
		Литическая инфекция	Латентная инфекция	
Вирус простого герпеса 1 типа	α	Эпителиальные клетки	Нейроны	Орофациальные инфекции, энцефалит
Вирус простого герпеса 2 типа	α	Эпителиальные клетки	Нейроны	Генитальные и неонатальные инфекции
Вирус ветряной оспы	α	Эпителиальные клетки	Нейроны	Ветряная оспа, опоясывающий лишай
Вирус Эпштейна-Барр	γ	В-клетки, эпителиальные клетки	В-клетки	Инфекционный мононуклеоз, лимфома, карцинома
Цитомегаловирус	β	Макрофаги, лимфоциты, эпителиальные клетки	Макрофаги, лимфоциты, эпителиальные клетки	Врожденные инфекции, ретинит, гепатит
Вирус герпеса человека 6 типа (А, В)	β	CD4+ Т-клетки	Моноциты, макрофаги	Внезапная экзантема
Вирус герпеса человека 7 типа	β	Т-клетки	Т-клетки	Внезапная экзантема
Вирус герпеса человека 8 типа	γ	Лимфоциты, плазматоидные дендритные клетки	Лимфоциты, плазматоидные дендритные клетки	Саркома Капоши

Альфа-герпесвирусы включают вирус простого герпеса 1 типа (ВПГ-1), вирус простого герпеса 2 типа (ВПГ-2) и вирус ветряной оспы, они инфицируют нейроны и сохраняются в них, в то время как гамма-герпесвирусы (вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) и вирус герпеса человека 8 типа (ВГЧ-8)), способны инфицировать моноциты и приводить к нарушению апоптоза клеток хозяина при латентной инфекции. Бета-герпесвирусы отличаются патогенностью, менее выраженной цитопатичностью клеток, длительным циклом репликации и пожизненной персистенцией в клетках хозяина. Они вызывают манифестную и латентную инфекции в слюнных железах, почках и других органах; могут быть причиной генерализованных поражений у новорожденных, детей и взрослых при иммунодефицитных состояниях [2]. Патогенные для человека представители данной группы — ВГЧ-6, ВГЧ-7 и цитомегаловирус (ЦМВ) характеризуются способностью к латентной инфекции в клетках моноцитарно-макрофагальной системы и лимфоцитах.

Согласно новой международной классификации, принятой в 2012 г., вирус герпеса человека 6А типа (ВГЧ-6А) и вирус герпеса человека 6В типа (ВГЧ-6В) являются самостоятельными таксономическими единицами. Вирусы различаются по эпидемиологии, строению, времени инфицирования, клиническим проявлениям, последовательности нуклеотидов (геном идентичен в диапазоне от 75 до 95% в зависимости от сравниваемого гена [5]). ВГЧ-6В описан как более нейровирулентный, может являться этиологическим фактором развития энцефалита, отторжения трансплантата, внезапной экзантемы [10]. Вирусы обладают различной чувствительностью к терапии, в частности, к интерферонам (ИФН). В 2004 году группой ученых из Канады на приме-

ре первичных изолятов и лабораторных штаммов была продемонстрирована резистентность ВГЧ-6В к ИФН α/β, при выраженном противовирусном эффекте по отношению к ВГЧ-6А.

Особенности репликативного цикла ВГЧ-6

Репликация ВГЧ-6 является классическим вариантом репликации β-герпесвирусов. состоит из нескольких этапов. В настоящий момент определен тетрамерный комплекс вирусных лигандов (гликопротеины Н, L, Q1 и Q2) благодаря которому вирус прикрепляется к клетке хозяина. После высвобождения ДНК вируса в нуклеоплазму транскрибируются гены ранних (Е) и поздних (L) антигенов вируса. Репликация генома происходит после синтеза Е белков, которые обладают ферментативной активностью для метаболизма нуклеотидов и синтеза ДНК. Дочерняя ДНК образуется в виде конкатемерных нитей (конкатемер — фрагмент ДНК, составленный из повторяющихся нуклеотидных последовательностей, соединенных «голова» к «хвосту»). Полный цикл репликации, который длится около 3 дней, оказывает серьезное влияние на функции и морфологию клетки-хозяина. Зараженные клетки, в конечном счете, погибают путем апоптоза и/или некроза [2, 9].

В 1993 г. Curri и соавторы продемонстрировали присутствие полноразмерного интегрального генома ВГЧ-6 или его части в ДНК свежееизолированных мононуклеарах периферической крови. Данное состояние было обозначено как хромосомная интеграция ВГЧ-6 (хиВГЧ-6, СИННВ-6) [6]. Ковалентная связь между вирусной и клеточной ДНК возника-

ет в субтеломерных областях хромосом, вероятно, по механизму гомологичной рекомбинации. Данный феномен был описан для ВГЧ-6А и ВГЧ-6В и встречается у 0,2-1% населения развитых стран. Он рассматривается некоторыми авторами как основной путь латенции ВГЧ-6. Первичная инфекция может привести к накоплению вируса в организме хозяина, интеграции в его герминативные клетки и передаче потомству. Кроме того, хромосомно-интегрированный ВГЧ-6 способен к реактивации, продукции вирусных частиц, белков, и даже передаче вирионов. Это доказывает тесную связь между хромосомной интеграцией, латенцией и реактивацией [9, 17].

Особенности взаимодействия ВГЧ-6 с иммунной системой организма хозяина

В момент инфицирования ВГЧ-6 инфекция способна к стимуляции эффекторов врожденного иммунитета: повышению секреции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 1, фактор некроза опухоли альфа и ИФН- α в мононуклеарах периферической крови, стимулирует выработку натуральных киллеров, связанных с интерлейкином 15, который способствует развитию инфекции.

Специфический иммунный ответ к ВГЧ-6 у пациентов с первичной инфекцией проявляется нарабаткой специфических иммуноглобулинов М (IgM) в течение первой недели и их последующее исчезновение после 1 месяца, в то время как иммуноглобулины G (IgG) обнаруживаются позже, чем IgM, но сохраняются на неопределенный срок. Модуляция иммунных реакций позволяет ВГЧ-6 уклоняться от специфического иммунного ответа и влиять на микроокружение, создавая благоприятные условия для персистенции вируса. Например, усиление активности провоспалительных цитокинов в мононуклеарах периферической крови связано с подавлением синтеза интерлейкина 2 и последующим снижением активности Т-клеток. Соответственно, ВГЧ-6 провоцирует сдвиг Т-хелперов (Th) с Th1 на Th2, стимулируя интерлейкин 10 и подавляя интерлейкин 12.

ВГЧ-6А инфекция подавляет экспрессию человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) класса I в дендритных клетках. Также ВГЧ-6А инфекция обладает выраженным супрессивным эффектом на рост и дифференцировку костномозговых клеток-предшественников, которые могут влиять на дифференцировку макрофагов и популяции предшественников тимоцитов.

Роль ВГЧ-6 в качестве ко-фактора вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и синдрома приобретен-

ного иммунодефицита (СПИД) остается предметом дискуссии [16, 25]. Предположение основано на обнаруженном взаимодействии между обоими вирусами *in vitro*, общим тропизмом ВГЧ-6 и ВИЧ к CD4+ Т-клеткам, трансактивации ВИЧ-1 белками длинных концевых повторов (LTR-белками) ВГЧ-6, индукции экспрессии CD4 на CD8+ и НК-клетках, что делает эти клетки восприимчивыми к ВИЧ-инфекции.

Кроме того, ВГЧ-6-инфекция стимулирует реактивацию ВЭБ из состояния латенции, а также, как и экспрессию человеческого эндогенного ретровируса K-18 [9].

Роль генетического полиморфизма человека в развитии герпесвирусной инфекции (ГВИ) продемонстрирована при различных заболеваниях. Известно, после инфицирования *Herpes zoster*, чаще в детском возрасте, развивается ветряная оспа. Затем вирус может длительно оставаться латентным в нервной ткани, и иногда реактивируется на фоне иммуносупрессии и старения с развитием опоясывающего лишая. Crosslin D.R. и соавторами выявлен регион некодирующих генов HCP5 главного комплекса гистосовместимости. Этот ген является эндогенным ретровирусом и, скорее всего, влияет на вирусную активность, что обеспечивает развитие опоясывающего герпеса [13].

В 2014 году опубликовано сообщение о том, что связи с риском развития и рецидивирования ВПГ 1 типа-энцефалита может быть связан с дефицитом Toll-like рецепторов 3 (TLR3) [21].

Таким образом, развитие различных клинических форм ГВИ вообще, и ВГЧ-6 инфекции в частности, связано не только с особенностями самого вируса и его влияние на иммунную систему, но и генетическим полиморфизмом распознающих систем организма хозяина.

Клиническая картина

Впервые клиническая картина первичной инфекции ВГЧ-6 (внезапная экзантема) была описана американским педиатром Загорским в 1920 году и получила название детская розеола (*roseola infantum*) [31], а в 1921 г. американские ученые Видер и Гемпельман ввели термин — «внезапная экзантема» (*exanthema subitum*) [28]. Позже этиологию заболевания приписывали энтеровирусной инфекции. Однако в 1988 году Yamanishi K. было доказано, что внезапная экзантема является острой формой инфекции ВГЧ-6 [29]. С течением времени появилось много данных в зарубежной литературе о роли вируса в развитии фебрильных судорожных приступов у детей. Согласно нашим данным, острые

формы ВГЧ-6 у детей в условиях инфекционного стационара протекают с развитием внезапной экзантемы, фебрильных приступов, афтозного стоматита, моноклеозоподобного синдрома или лихорадки без очага инфекции [4]. Более чем у половины детей с фебрильными судорожными приступами выявляются маркеры активной ВГЧ-6 инфекции в крови.

На сегодняшний день считается доказанной роль ВГЧ-6 в формировании инфекционного моноклеоза, который имеет свои клинические особенности по сравнению с инфекционным моноклеозом, вызванным ЦМВ и ВЭБ. У детей инфекционный моноклеоз, ассоциированный с ВГЧ 6 типа, характеризуется непродолжительной фебрильной лихорадкой, умеренно выраженными симптомами интоксикации, умеренной лимфоаденопатией, ангиной, с наложениями или без таковых, умеренным увеличением печени, и, в половине случаев, селезенки. У трети больных возникает сыпь. Основными гематологическими изменениями в клиническом анализе крови являются умеренный лейкоцитоз, на первой неделе часто нейтрофильного характера, лимфоцитоз в разгаре болезни, тромбоцитоз на второй неделе болезни, значительное ускорение СОЭ, а также появление атипичных мононуклеаров у половины больных на 1-2 неделе заболевания [7].

В связи с тем, что ВГЧ-6 является близким по своему строению и свойствам к ЦМВ, играющему важную роль в формировании перинатальной патологии, обсуждается его роль в патологии плода и новорожденных. Так, Калугиной М.Ю. в 2009 году маркеры ВГЧ-6 были обнаружены в органах и тканях детей, умерших от тяжелой неонатальной патологии. Наблюдалась моноинфекция, а также сочетание с ВЭБ, ЦМВ, вирусом краснухи. Антигены ВГЧ-6 определялись значительно чаще, чем антигены других герпесвирусов, выявлялись в сердечной мышце, печени и головном мозге. Проведенные исследования показали роль ВГЧ-6 и других герпесвирусов в неонатальной патологии детей. Передача вирусов от матери к ребенку возможна как за счет реализации трансплacentарного пути передачи инфекции, так и при прохождении плода по родовым путям [3, 14].

Caserta M.T. и соавторы в 2014 году провели исследование, целью которого была оценка влияния врожденной инфекции ВГЧ-6 на интеллектуальное и психомоторное развитие детей первого года жизни. Наблюдались 299 детей с периода новорожденности до 2,5 лет. Было установлено, что врожденная инфекция ВГЧ-6 не оказывает влияния на интеллектуальное развитие и может вызывать негрубую задержку психомоторных навыков [12].

Врожденная инфекция ВГЧ-6 обнаруживается у 1% новорожденных [15] и часто протекает бессим-

птомно. По некоторым данным, среди пациентов с врожденной инфекцией преобладает хромосомно-интегрированный ВГЧ-6 [9]. Однако в литературе описана роль вируса в развитии афебрильных неонатальных судорог (ВГЧ-6В) [20], тяжелой органной патологии и гибели новорожденных, а также негативное влияние на дальнейшее неврологическое развитие ребенка [12].

После первичного попадания в организм, ВГЧ-6 способен длительно находиться в латентном состоянии и вызывать генерализованную инфекцию при снижении иммунной реактивности организма. Поэтому наиболее тяжелые, связанные с поражением нервной системы, формы заболевания развиваются у больных после трансплантации органов, пациентов с гемобластомами, ВИЧ-инфицированных. Описаны гемофагоцитарный синдром, гастроэнтерит, колит, миокардит, менингоэнцефалит и энцефалит [9]. Хроническая инфекция у взрослых может выступать триггером в развитии таких заболеваний, как рассеянный склероз и синдром хронической усталости, лекарственно-индуцированный синдром гиперчувствительности (DRESS-синдром) [26].

У детей хроническое течение с формированием вторичного иммунодефицитного состояния проявляется рецидивирующей инфекцией ЛОР-органов, лимфопролиферативным синдромом, длительным субфебрилитетом. Более чем у половины детей с рецидивирующими заболеваниями респираторного тракта (инфекционный индекс более 1,1) выявляются хронические персистирующие ГВИ, треть из которых — ВГЧ-6 [4].

Таким образом, на сегодняшний день нет сомнения в том, что ВГЧ-6 типа играет этиологическую роль в развитии ряда острых инфекционных состояний, патологии нервной системы. Учитывая то, что, как все β -герпесвирусы, он имеет способность к длительному персистированию, актуальной проблемой является разработка клинико-диагностических критериев для выявления хронических форм инфекции ВГЧ-6.

Диагностика

Современная диагностика инфекции ВГЧ-6 базируется на комплексных методах определения антигенов вируса и антител к ним.

Наиболее трудны для диагностики персистирующая и латентная формы инфекции. Общепринято обнаружение ДНК ВГЧ-6 в лимфоцитах периферической крови или в других тканях методом гибридизации (полимеразная цепная реакция, ПЦР). Наиболее чувствительным методом для диагностики первич-

ной инфекции (около 90%) является детекция ДНК ВГЧ-6 в плазме и определение титра вирусной нагрузки количественным методом, однако это может свидетельствовать и о реактивации хронической инфекции. ПЦР с использованием обратной транскриптазы, разработанная недавно, позволяет надежно дифференцировать латентную инфекцию ВГЧ-6 и реактивацию инфекции.

Существует целый ряд серологических методов определения ВГЧ-6-инфекции: иммунофлюоресцентный метод, иммуноферментный анализ (ИФА), иммуноблот, иммунопреципитация. Наиболее часто используется ИФА, однако он имеет целый ряд недостатков и редко помогает в диагностике клинической манифестации. Определение титра специфических IgM используют для диагностики острой инфекции или реактивации. Однако не у всех детей, переносящих первичную инфекцию, отмечается продукция антител IgM, а приблизительно 5% здоровых взрослых имеют антитела IgM к ВГЧ-6. В связи с тем, что практически у всех взрослых выявляют IgG к ВГЧ-6, обнаружение специфических антител в одном образце незначимо. К тому же, повышение их титра не позволяет дифференцировать первичную инфекцию от реактивации. Возможно также выявление перекрестно реагирующих антител к другим ДНК вирусам, особенно ВГЧ-7, в силу схожести геномов на 42,5%.

Доступные в настоящий момент серологические тест-системы не позволяют дифференцировать

варианты А и В ВГЧ-6. У детей диагноз первичной инфекции ВГЧ-6 требует обнаружения виремии (изоляции ВГЧ-6 в моноядерных клетках периферической крови) и 4-х кратного нарастания серологических тестов. Виремия наблюдается относительно редко у здоровых детей по сравнению с детьми, переносящими первичную инфекцию. Изоляция ВГЧ-6 требует культивирования на чувствительных клетках *in vitro* и последующей идентификации на оборудовании, которое доступно только исследовательским лабораториям.

Современные представления о стадии развития ВГЧ-6-инфекции в зависимости от наличия тех или иных её маркёров представлены в таблице 2.

Наличие только антител класса IgG (ИФА) к ВГЧ-6 в средних (1:250 — 1:500) и высоких титрах (IgG в титре \geq 1:500) свидетельствует о не так давно перенесенной инфекции; наличие только антител класса IgG к ВГЧ-6 в низких титрах — свидетельствует о том, что у ребенка был контакт с вирусом и организм ответил слабовыраженной иммунной реакцией.

Присутствие антител класса IgG к ВГЧ-6 в низких титрах при наличии антигенов или ДНК свидетельствует о развитии заболевания в латентной форме, либо в острой, но при слабой наработке организмом антител (дети с иммунодефицитными состояниями различной природы); присутствие антител класса IgG к ВГЧ-6 в высоких титрах в сочетании с

Таблица 2. Выявление маркеров ВГЧ-6-инфекции на различных стадиях заболевания комплексом современных методов диагностики (ИФА, НРИФ, метод культуры клеток, ПЦР).

Стадии развития заболевания	МАРКЕРЫ ИНФЕКЦИИ			
	АНТИТЕЛА (ИФА)	АНТИГЕНЫ (общие и поздние) (НРИФ)	Метод культуры клеток	ДНК (ПЦР)
	IgG		Ранние антигены	
Нет встречи с возбудителем	–	–	–	–
Встреча с возбудителем в прошлом	+ (анамnestические титры)	–	–	–
Первичная инфекция (вирусемия)	–	±	+	+
Острая инфекция	начало	–	±	+
	разгар	+ (диагностические титры)	+	±
	конец	+ (высокие титры)	±	±
Реконвалесценция	+ (диагностические титры)	–	–	–
Хроническая персистирующая инфекция — латентная форма, когда вирус находится в депо	+ (анамnestические или начальные диагностические титры)	±	–	±
Хроническая персистирующая инфекция в стадии обострения (реактивация)	+ (диагностические титры)	+	+	+
	+ (высокие титры) нарастание антител в 10 раз и более)	+	+	+

обнаружением антигенов или ДНК, свидетельствует об острой стадии заболевания (как при первичном инфицировании, так и на стадии реактивации инфекции).

Следовательно, только комплексный анализ полученных результатов позволяет правильно определить стадию заболевания и подбирать рациональную терапию.

Терапия

Терапия инфекции, ассоциированной с ВГЧ-6, до сих пор не стандартизирована, подходы к лечению отличаются в зависимости от региона, возраста пациентов, клинических проявлений.

На современном этапе подходы к терапии ГВИ и, в частности, инфекции ВГЧ-6, складываются из двух подходов: прямого противовирусного воздействия и иммуномодулирующей терапии.

Из препаратов прямого противовирусного действия в педиатрической практике в России разрешены ацикловир, ганцикловир и инозин пранобекс (с 3-х лет). Показанием к назначению этой терапии является лабораторно или клинически подтвержденная активная форма инфекции в стадии репликации вируса. Однако неспецифичность клинических проявлений ГВИ позволяет говорить об активной репликации вируса только в случае высыпаний при ветряной оспе и инфекции ВПГ-1 типа. Во всех остальных случаях требуется быстрое лабораторное подтверждение диагноза герпесвирусной инфекции с установлением стадии процесса, что не всегда выполнимо в реальных клинических условиях.

За рубежом для терапии ВГЧ-6-инфекции широко применяются препараты нуклеозидов и их аналоги: ганцикловир, валацикловир, фоскарнет, цидофовир [11, 23, 24]. Ацикловир обладает более низкой активностью против ВГЧ-6, чем ганцикловир (от 2 до 48 раз). Ганцикловир более активен в отношении ВГЧ-6А, чем ВГЧ-6В [23]. Однако эти лекарства имеют ряд побочных эффектов и противопоказаний, что ограничивает их использование [19], кроме того, у ряда пациентов описана лекарственная резистентность. Причиной резистентности могут быть частое и нерациональное применение препаратов, наличие иммунодефицита, заражение резистентным штаммом вируса [4]. Это явление обусловлено генетически. Например, устойчивость ВГЧ-6 к ганцикловиру опосредуется мутациями в U69 и/или U38 генов. Восприимчивость ВГЧ-6 к противовирусным препаратам может быть определена в первичных лимфоцитах (периферической и пуповинной крови) и в человеческих Т-лимфобластных клеточных линиях [23]. В педиатрии из препаратов

аномальных нуклеозидов разрешен только ацикловир (с рождения).

В России для терапии инфекции, ассоциированной с ВГЧ-6, применяются препараты, влияющие на систему интерферона. Интерфероны являются гуморальными факторами врожденного звена иммунитета. ИФН- $\alpha 2\beta$ оказывает противовирусный эффект в первые часы после заражения, стимулирует активность эффекторных клеток, участвуя в запуске каскада адаптивного иммунитета и формирования долгосрочной иммунной защиты против ГВИ [4]. Препараты данной группы успешно применяются ректально как у взрослых, так и у детей. В 2014 году ученые из Японии опубликовали данные об успешном использовании суппозиторий с низкими дозами ИФН в комплексной терапии пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. В результате лечения было отмечено снижение вирусной нагрузки, положительная динамика лабораторных показателей, иммуномодулирующее действие, в то время как побочные эффекты не были зарегистрированы [30].

Среди препаратов группы интерфероноиндукторов наибольшую доказательную базу по терапии ГВИ в острой и хронической форме имеет препарат Циклоферон, разрешенный в детской практике с 4 лет [2, 8]. Кроме воздействия на индукцию быстрого ИФН- α , он имеет уникальный противовирусный эффект, за счет образования дефект-интерферирующих частиц. В результате происходит постепенная потеря клетками организма хозяина вирусного генома и прекращение персистенции вируса.

Перспективным направлением терапии ГВИ считаются ингибиторы активности ферментного комплекса геликазы-праймазы. Он является одним из компонентов системы репликации ДНК герпесвирусов и состоит из UL5 (геликазы), UL52 (праймазы) и UL8 [18]. Комплекс геликазы-праймазы не только необходим для раскручивания ДНК и синтеза праймеров при репликации вируса, но и может быть мишенью для противовирусной терапии [22]. Новые препараты способны не только ингибировать репликацию вируса, но и отсрочить возникновение резистентных штаммов. При исследовании *in vitro* показан синергизм препаратов нуклеозидов и ингибиторов геликазы-праймазы. Один из препаратов новой группы (ASP2151) находится сейчас в стадии клинических испытаний для перорального лечения опоясывающего герпеса (в Японии) и рецидивирующего генитального герпеса (в США) [27].

Таким образом, терапия ГВИ должна быть комплексной и основываться на лабораторном подтверждении стадии процесса и типа инфекции (ВГЧ-6А и ВГЧ-6В). Для определения эффективности проводимой терапии и формирования дальнейшей тактики

ведения пациентов, лабораторный контроль должен проводиться после окончания очередного курса терапии не реже 1 раза в 3 месяца.

Заключение

Таким образом, дальнейшее изучение герпесвирусных инфекций и их взаимосвязи с иммунной системой человека, полиморфизма клинических проявлений, позволяет совершенствовать раннюю диагностику и дифференциальную диагностику патологических состояний, связанных с воздействием герпесвирусов, а также разработать дифференциальные подходы к терапии в зависимости от стадии инфекции.

Ⓐ

Список литературы:

1. Вашура Л.В., Савенкова М.С. Герпес 6-го типа (эпидемиология, диагностика, клиника). Лечащий врач; 2014; 11: 18-25.
2. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей/под ред. В.А. Исакова. Спб.: Спецлит. 2013; 670 с.
3. Калугина М.Ю. Эпидемиологические характеристики инфекции, вызванной вирусом герпеса 6-го типа: дисс. канд. биол. наук. М, 2009.
4. Мелёхина Е.В., Чугунова О.Л., Музыка А.Д. и др. Роль герпесвирусных инфекций в формировании патологии у детей. Особенности течения, диагностика и лечение инфекции, ассоциированной с вирусом герпеса человека 6 типа у детей. Методические рекомендации. М. 2014; 50 с.
5. Никольский М.А. Клинические варианты первичной инфекции, вызванной вирусами герпеса человека 6-го и 7-го типов, у детей раннего возраста. Педиатрия. 2008; 87(4): 52-55.
6. Никольский М.А., Голубцова В.С. Хромосомно-интегрированный вирус герпеса человека 6 типа. Инфекция и иммунитет. 2015; 5(1): 7-14.
7. Новосад Е.В. Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусом герпеса 6 типа: автореф. дис. канд. мед. наук. М. 2010; 127с.
8. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети. Современная фармакотерапия. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2006; 190 с.
9. Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. Clin.Microbiol.Rev. 2015; 28(2): 313-335.
10. Arbuckle J.H., Medveczky P.G. The molecular biology of human herpesvirus-6 latency and telomere integration. Microbes.Infect. 2011; 13(8-9): 731-741.
11. Bouaadjja L., Piret J., Goyette N. et al. Analysis of HHV-6 mutations in solid organ transplant recipients at the onset of cytomegalovirus disease and following treatment with intravenous ganciclovir or oral valganciclovir. J. Clin. Virol. 2013; 58(1): 279-82.
12. Caserta M.T., Hall C.B., Canfield R.L. et al. Early developmental outcomes of children with congenital HHV-6 infection. Pediatrics. 2014; 134(6): 1111-1118.
13. Crosslin D.R., Carrell D.S., Amber A. Burt. et al. Genetic variation in the HLA region is associated with susceptibility to herpes zoster. Genes and Immunity. 2015; 16: 1-7.
14. Hall C.B., Caserta M.T., Schnabel K.C. et al. Transplacental congenital human herpesvirus 6 infection caused by maternal chromosomally integrated virus. J Infect Dis. 2010; 201(4): 505-507.
15. Hall C.B., Caserta M.T., Schnabel K.C. et al. Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7). J Pediatr. 2004; 145(4): 472-477.
16. Kainth M.K., Fisher S.G., Fernandez D. et al. Understanding the association between chromosomally integrated human herpesvirus 6 and HIV disease: a cross-sectional study. F1000Res. 2013; 2: 269.
17. Kaufer B.B., Flamand L. Chromosomally integrated HHV-6: impact on virus, cell and organismal biology. Curr. Opin. Virol. 2014; 9: 111-118.
18. Kazlauskas D., Venclovas Č. Herpesviral helicase-primase subunit UL8 is inactivated B-family polymerase. Bioinformatics. 2014; 30(15): 2093-2097.
19. Ketsueki R. Salt-wasting nephropathy induced by foscarnet treatment for HHV-6 encephalitis in a hematopoietic stem cell transplant. 2008; 49(1): 40-45.
20. Lanari M., Papa I., Venturi V. et al. Congenital infection with human herpesvirus 6 variant B associated with neonatal seizures and poor neurological outcome. J Med Virol. 2003; 70(4): 628-632.
21. Lim H. K., Seppänen M., Hautala T. et al. TLR3 deficiency in herpes simplex encephalitis: High allelic heterogeneity and recurrence risk. Neurology. 2014; 83 (21): 1888-1897.
22. Muylaert I., Zhao Z., Per Elias. UL52 Primase Interactions in the Herpes Simplex Virus 1 Helicase-Primase Are Affected by Antiviral Compounds and Mutations Causing Drug Resistance. The Journal Of Biological Chemistry. 2014; 289(47): 32583-32592.
23. Piret J., Boivin G. Antiviral drug resistance in herpesviruses other than cytomegalovirus. Rev. Med. Virol. 2014; 24: 186-218.
24. Pohlmann C., Johannes Schetelig, Ulrike Reuner et al. Cidofovir and Foscarnet for Treatment of Human Herpesvirus 6 Encephalitis in a Neutropenic Stem Cell Transplant Recipient/ CID 2007; 44: e118-e120.
25. Rdos P., Dde Ferreira, Nóbrega F. et al. Current status of herpesvirus identification in the oral cavity of HIV-infected children. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2013; 46(1): 15-19.
26. Shiohara T., Iijima M., Ikezawa Z. et al. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. Br. J. Dermatol. 2007; 156: 1083-1084.
27. Subhajt Biswas, Hugh J Field, Madingley Road. Pointer Herpes simplex virus helicase-primase inhibitors: recent findings from the study of drug resistance mutations. Antiviral Chemistry & Chemotherapy. 2008; 19: 1-6
28. Veeder B., Hempelmann T. A febrile exanthem occurring in childhood (exanthem subitum). JAMA 1921; 77: 1787-1789.
29. Yamanishi K., Okuno T., Shiraki K. et al. Identification of human herpesvirus 6 as a casual agent for exanthema subitum. Lancet. 1988; 1: 1065.
30. Yoshimichi H., Atsuo I. Minimal Dose Interferon Suppository Treatment Suppresses Viral Replication with Platelet Counts and Serum Albumin Levels Increased in Chronically Hepatitis C Virus-Infected Patients: A Phase 1b, Placebo-Controlled, Randomized Study. Journal of interferon & cytokine research. 2014; 34(2): 111-116.
31. Zahorsky J. Roseola infantum. JAMA. 1913; 61: 446-450.

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

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

¹ — ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Минобороны России, г. Красногорск, Россия

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

ИЗ ИСТОРИИ ОСТРЫХ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНЫХ ОККЛЮЗИЙ (ЭПОХА НОВОГО ВРЕМЕНИ¹).

Часть II

O.Sh. Oynotkinova*¹, A.V. Esipov¹, M.B. Patsenko¹, D.A. Mironenko¹, A.V. Tyschuk²

¹ — FSI «3 Central Military Clinical Hospital A.A. Vishnevsky» the Defense Ministry of Russia, Krasnogorsk, Russia

² — Medical University of Vienna, Vienna, Austria

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

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-20-24

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

Окончание. Начало читайте в Томе 5, номере 6(26)-2015 г.

Практикующие врачи и ученые второй половины XIX века в клинической практике сталкивались, прежде всего, с артериальными эмболиями и тромбозами непарных висцеральных артерий, как непосредственной причиной инфаркта кишечника. Описания данной группы заболеваний довольно широко представлены в литературе этого периода и некоторые из наблюдений мы постарались представить в нашем обзоре.

Сообщения того времени убедительно свидетельствовали о преобладании эмболий над тромбозами висцеральных артерий, причем в подавляющем большинстве случаев речь шла об эмболиях ВБА. Большая их частота объяснялась тем, что эмболии ЧС и НБА, в отличие от эмболии ВБА, как правило, протекали без фатальных осложнений, что подтверждалось вышеупомянутыми экспериментальными исследованиями и некоторыми клиническими наблюдениями того времени. При этом, особенно в отношении НБА, по мнению É. Adenot (1890) и L. Gallavardin (1904), значительную роль играли анатомические особенности (более высокое расположение ВБА, больший диаметр, угол отхождения от аорты).

Большинство авторов отмечали, что из всех локализаций висцеральные эмболии встречаются реже всего, но при этом несут самые катастрофические последствия. Необходимым условием развития эмболии считалось наличие источников ее образования. Виновниками висцеральных эмболий чаще всего становились, по данным R. Virchow (1856) и H. Lothrop (1894), воспалительные поражения клапанного аппарата (различные формы инфекционного эндокардита), É. Lancereaux (1871) и J. Klob (1859) — приобретенные и врожденные пороки сердца, McCall (1880) и E. Kaufmann (1889) — тромбы из полости и ушка левого предсердия, V. Feltz (1870) — тромбы из полости левого желудочка. При этом считалось, что тромбы из левых и правых отделов сердца мигрируют исключительно в разные сосудистые бассейны. Среди других источников эмболии V. Cohn (1860), McCarthy (1890) и М.Г. Щеголев (1891) выделяли изъязвленные атероматозные бляшки в аорте, R. Sievers (1902) — аневризму аорты. Стоит отметить, что многие исследователи разделяли ту точку зрения, что морфологически тромбоз и эмболия практически неотличимы, и дифференцировать их можно только клинически (наличие источника эмболии, внезапное начало заболевания).

*Контакты. E-mail: olga-oinotkinova@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.

Другим патогномичным признаком считалось наличие в анамнезе или развившихся одновременно эмболических осложнений других артериальных бассейнов. Так, R. Virchow (1856), F. Zencer (1872) [23] и Ф.К. Гейслер (1906) сообщали о развитии инфарктов различных отделов кишечника и гангрене нижних конечностей вследствие эмболии ВБА и бедренных артерий, Aronshon (1868) и V. Feltz (1870) — инфаркте тонкой кишки и гемиплегии вследствие эмболии ВБА и средней мозговой артерии, J. Edgren (1898) — геморрагической инфильтрации всех отделов кишечника в результате эмболии ВБА у больного с гемиплегией и моторной афазией, F. Butlin (1879) и М.Г. Щеголев (1891) — инфаркте с перфорацией тощей и подвздошной кишки и сухой гангрене левой руки вследствие эмболии ВБА и левой плечевой артерии, J. Faber (1875) и McCall (1880) — геморрагическом инфаркте тонкой кишки и инфарктах почек вследствие эмболии ВБА и почечных артерий. Еще один довольно патогномичный признак — это наличие в прижизненном анамнезе тахикармий. Начиная с работы Вирхова в 1856 г., этот признак довольно часто фигурирует в клинко-патологоанатомических наблюдениях мезентериальных эмболий, обусловленных кардиальной патологией. К сожалению, детально дифференцировать нарушения ритма во второй половине XIX века не представлялось возможным ввиду несовершенства методики ЭКГ².

Значительно реже встречаются публикации, посвященные тромбозам непарных висцеральных артерий. По сводным литературным данным, приведенным L. Gallavardin (1901), из 63 случаев острой окклюзии непарных висцеральных артерий эмболия в качестве непосредственной причины фигурировала в 58 из них. Ведущей причиной мезентериальных тромбозов считался атеросклероз. E. Labbé (1867) и H. Nowse (1878) у больных с распространенным атеросклерозом наблюдали развитие геморрагического инфаркта различных отделов кишечника вследствие тромбоза ВБА, причем в обоих случаях заболевание протекало на фоне атеросклеротической гангрены нижней конечности. Н.И. Кусков в 1894 г. на научном заседании врачей «Мариинской больницы для бедных» (Санкт-Петербург) представил казуистический случай сплошного геморрагического инфаркта кишечника вследствие тромбоза всех непарных ветвей БА. Среди редких причин тромбозов рассматривались сифилис, оперативные вмешательства и компрессия висцеральной артерии (опухолью, лимфатическими узлами). В 1898 г. T. Gordon наблюдал геморрагический инфаркт участка тонкой кишки вследствие сифилитического артериита ветвей ВБА. О случаях тромбоза атероматозно измененной НБА

с некрозом левых отделов толстой кишки вследствие оперативных вмешательств писали: A. Negar (1869) после энуклеации миомы матки, É. Adenot (1890) после грыжепластики. В другом наблюдении É. Adenot (1890) рассмотрел случай тромбоза НБА в результате компрессии артерии опухолью, причем в обоих случаях автор считал, что атероматоз брыжеечных артерий препятствовал развитию коллатерального кровотока.

Группа мезентериальных артериальных тромбозов интересна тем, что, как нам видится, уже к началу прошлого века сложилось довольно целостное представление о возможных клинических формах и особенностях течения абдоминального атеросклероза (острой абдоминальной ишемии, хронической абдоминальной ишемии³ и как вариант бессимптомного течения патологического процесса в случаях адекватного коллатерального кровотока).

Следующая довольно обширная, по числу наблюдений, группа включала случаи инфаркта кишечника вследствие тромбоза венозных брыжеечных сосудов. Так, в частности, по сводным литературным данным J. Jackson и соавт. (1904), группа венозных тромбозов составляла 39% наблюдений.

Клинические наблюдения С.П. Боткина (1864) (рис. 1), L. Gallavardin (1901), F. Saxer (1902) и экспериментальные исследования P. Oré (1861) [10], A. Соловьева (1873)⁴ и ряда других авторов по изучению

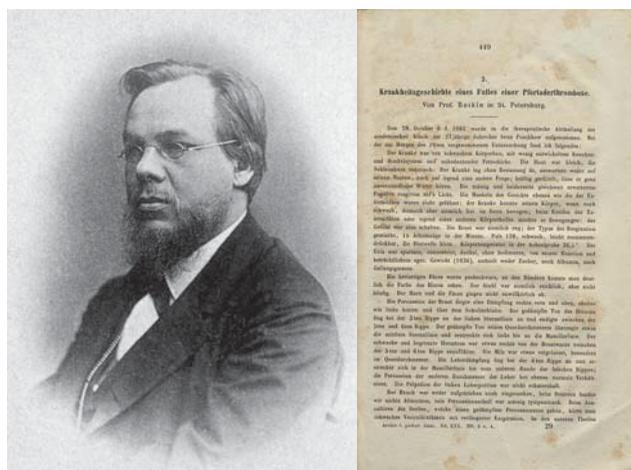


Рисунок 1. Сергей Петрович Боткин (1832–1889) и статья «Krankheitsgeschichte eines Falles einer Pfortaderthrombose» в журнале «Вирховский архив» в 1864 г.

² К современному виду ЭКГ привел в 1903 г. голландский врач и физиолог Willem Einthoven (1860–1927), удостоенный за это Нобелевской премии в 1924 г.

³ Впервые «брюшная жаба» (angina abdominis) описана Guido Vascelli (1830–1916) в 1867 г. В начале прошлого века заболевание было выделено в отдельную нозологическую форму [3, 7].

⁴ Экспериментальная работа выполнена под руководством профессора С.–Петербургской медико-хирургической академии Сергея Петровича Боткина (1832–1889).

портального кровотока, в том числе в контексте мезентериальных тромбозов, показали, что важным патогенетическим моментом развития инфаркта кишечника является тромбоз ВВВ. Облитерация портальной системы, ограниченная только тромбозом воротной вены, также довольно часто заканчивалась фатально, но при этом зачастую протекала без инфаркта кишечника, иногда вследствие медленного формирования тромба и высоких компенсаторных возможностей естественных portoкавальных анастомозов, эволюционируя в хроническую форму нарушения портального кровотока.

Большая часть наблюдений венозных тромбозов была связана с нарушением портального кровотока (портальной гипертензией) вследствие атрофического цирроза печени, а также воспалительных заболеваний вен нижних конечностей. Наиболее показательными являются сообщения Chuquet (1878) и F. Dreyfous (1885), наблюдавших случаи алкогольного цирроза печени и сифилитического поражения печени соответственно. В обоих случаях заболевание осложнилось тромбозом ВВВ и ее ветвей и инфарктом тонкой кишки. В 1876 г. С. Fagge описал случай геморрагического инфаркта тощей кишки обусловленного острым тромбозом верхней брыжеечной и воротной вен на фоне тромбоза глубоких вен бедра у молодой женщины в позднем послеродовом периоде. Позднее А. Pilliet (1890) обнаружил некробиотические изменения тонкой кишки вследствие тромбоза брыжеечных вен у пожилого мужчины, длительно страдавшего варикозной болезнью нижних конечностей. Ряд других наблюдений свидетельствовал, что венозные тромбозы могут возникать в результате как воспалительных заболеваний органов брюшной полости, так и воспалительного процесса любой локализации, сопровождающегося гнойно-септическими осложнениями. В 1893 г. McWeeney сообщил о случае геморрагического инфаркта тонкой кишки вследствие тромбоза ВВВ, развившегося у молодой пациентки с абсцессом в области шеи и рожистым воспалением. F. Saxer (1902) в одном из своих наблюдений говорил о тромбозе ветвей воротной вены, в том числе ВВВ, причиной которого явился абсцесс поджелудочной железы. L. Gallavardin (1901) отмечал развитие мезентериального венозного тромбоза вследствие сепсиса. Нередко, в качестве причин восходящего пилефлебита и мезентериального тромбоза, фигурировали инфекционные заболевания. Так, А. Pilliet (1890) и F. Saxer (1902) сообщали о брюшном тифе, Bouisson (1889) — сибирской язве [41], P. Deckart (1900) — малярии, L. Gallavardin (1901) — дизентерии и туберкулезу. Стоит также сказать, что в ряде наблюдений причина тромбоза венозных брыжеечных сосудов так и не была установлена.

Описания одновременной обструкции брыжеечных артерий и вен в литературе того времени встречаются исключительно редко. Известны лишь случаи, приве-

денные F. Taylor (1884) и F. Saxer (1902), которые рассматривались авторами, как наиболее тяжелая форма данной патологии. К довольно редким можно также отнести наблюдения, в которых причиной инфаркта кишки, по современным представлениям, была неокклюзивная ишемия, возникающая вследствие поражения микроциркуляторного русла кишечника. В этих случаях при явных клинических и патологоанатомических признаках острой мезентериальной окклюзии, на вскрытии не удалось обнаружить тромбов или эмболов крупных сосудистых стволов, а имелись лишь поражения мельчайших сосудов стенки кишки. Еще в 1890 г. E. Adenot рассматривал сердечную недостаточность как одну из возможных причин инфаркта кишки. Позднее W. Michaelis (1899) писал о казуистическом случае эмболии кишечной артерии и инфарктировании кишечной стенки вследствие поражения мелких артерий кишечника у больного с инфекционным эндокардитом и выраженными проявлениями сердечной недостаточности. K. Reitter (1905) также наблюдал случай «капиллярной» эмболии у больного с пороком сердца и декомпенсированной сердечной недостаточностью.

Диагностика и лечение острых мезентериальных окклюзий во все времена считалась непростой задачей. Диагностические критерии острых мезентериальных окклюзий были сформулированы еще в шестидесятые годы XIX века С. Gerhardt (1863) и A. Kusmaul (1864) [2, 40]. Они включали в себя: источник происхождения эмболии, наличие в анамнезе артериальных эмболий других локализаций, интенсивные коликообразные боли в животе, обильное кишечное кровотечение, снижение температуры тела, последовательное вздутие живота и появление выпота в брюшной полости, наличие при пальпации опухолевидного образования брюшной полости. Позднее, по мере накопления данных, критерии диагностики были дополнены симптомами, имитирующими кишечную непроходимость, а также рядом других признаков. Однако, как видно из вышеперечисленного, большинство симптомов могло быть обусловлено и другими острыми заболеваниями органов брюшной полости, либо уже развившимся перитонитом, что создавало существенные трудности ранней диагностики данной патологии. Так, по данным L. Trotter (1913) и A. Reich (1913), правильный клинический диагноз острых мезентериальных окклюзий был установлен только в 4–10% случаев.

Попытки консервативного лечения в то время практически сразу показали свою несостоятельность, поэтому большинство врачей склонялись к хирургическому лечению, так как только активная хирургическая тактика могла дать реальные шансы на спасение жизни больных. Многие хирурги и среди них F. Watson (1894), J. Elliot (1895), P. Deckart (1900) отмечали почти во всех случаях существование другой серьезной болезни, часто пожилой возраст пациентов,

наличие источника эмболии, нередко эмболические осложнения другой локализации, что зачастую делало неблагоприятным послеоперационный прогноз. Опять же подчеркивалась важность своевременного оперативного лечения до развития фатальных (перитонеальных) симптомов. Оперативное пособие, рекомендованное в те годы в данной ситуации, заключалось в выполнении лапаротомии, резекции инфарцированного участка кишечника в пределах жизнеспособной ткани с наложением кишечного анастомоза и (или) энтеростомы. В качестве средств анестезии использовались эфир или хлороформ.

По обобщенным литературным данным P. Deckart, к 1900 г. было предпринято 9 лапаротомий по поводу кишечной гангрены, 2 из которых закончились исцелением больных. В большинстве случаев диагноз был установлен интраоперационно, предоперационный диагноз чаще расценивался как кишечная непроходимость. Первую такого рода успешную операцию выполнил в 1895 г. американский хирург J. Elliot. У молодого человека 25 лет, в связи с развившейся гангреной кишки вследствие тромбоза ВВВ, им произведена резекция участка тонкой кишки с наложением временной энтеростомы. После операции серьезных осложнений отмечено не было. В отдаленном послеоперационном периоде больной был представлен на хирургическом научном обществе. Позднее T. Gordon (1898) сообщил о исцелении женщины 45 лет после резекции гангренозно измененного участка тонкой кишки, возникшего вследствие сифилитического артериита ветвей ВБА, с формированием кишечного анастомоза «конец в конец».

Безусловно, многие хирурги уже тогда понимали, что успех оперативного лечения во многом зависит от своевременного восстановления мезентериального кровотока. Идеи эмболектмии принадлежат отечественным авторам И.Ф. Сабанееву (1895), предпринявшему попытку прямой эмболектмии из левой бедренной артерии, и Р.Р. Вредену (1897) — не прямой эмболектмии по поводу эмболии бифуркации аорты [4]. Следует сказать, что на рубеже XIX–XX столетий начала активно развиваться сосудистая хирургия и уже существовали идеи по внедрению техники сосудистых анастомозов. Здесь стоит отметить труды Н.В. Экка (1887), J. Marphy (1897) и A. Carrel (1902) [5]. Однако на практике при острых мезентериальных окклюзиях, эмболектмия, как и более сложные операции по реваскуляризации кишечника⁵, стали широко применяться только с середины прошлого века с внедрением в клиническую практику ангиографии.

⁵ Первые попытки эмболектмии ВБА предприняли в середине прошлого века отечественные хирурги Я.Б. Рывлин (1940) и Н.И. Блинов (1950). Первая успешная эмболектмия ВБА с кишечной резекцией выполнена голландским хирургом M. van Weel (1956), а тромбозэнтеректомия по поводу мезентериального тромбоза R. Shaw и E. Maynard (1958).

В заключение отметим, что изложенные в настоящей статье исторические события во многом сформировали наше нынешнее представление об острой сосудистой патологии органов пищеварения. Полученные фундаментальные теоретические знания и опыт практикующих врачей нового времени стали основой для дальнейшего систематического изучения данной патологии в новейшей истории.

Ⓐ

Список литературы:

1. Блинов Н.И., Шаак Т.В. Об эмболии аорты на месте ее бифуркации и эмболектмии верхней брыжеечной артерии. Вестн. хирургии. 1950; 70(6): 58–62.
2. Гейслер Ф.К. К симптоматологии закупорки брыжеечной артерии (art. mesentericae). Рус. врач. 1906; 19: 570–573.
3. Гейслер Ф.К. О брюшной жабе (angina abdominalis). Рус. врач. 1910; 45: 1580–1585.
4. Гольдгаммер К.К. Острый живот при тромбозах и эмболиях брыжеечных сосудов. М.: Медицина. 1966; 184 с.
5. Кохан Е.П., Заварина И.К. Избранные лекции по ангиологии. М.: Наука. 2006; 470 с.
6. Кусков Н.И. Случай тромбоза всех непарных ветвей брюшной аорты. Больнич. газ. Боткина. 1894; 49: 1233–1235.
7. Мироненко Д.А. О брюшной жабе (angina abdominalis) — история изучения. Вестн. нац. медико-хирург. центра. 2013; 8(4): 118–123.
8. Рывлин Я.Б. О попытке лечения тромбоза верхней брыжеечной артерии путем тромбэктмии. Новый хирург. арх. 1940; 45(4 (180)): 343–345.
9. Сабанеев И.Ф. К вопросу о шве сосудов. Рус. хирург. арх. 1895; 4: 625–639.
10. Соловьев А. Об изменениях в печени под влиянием искусственной закупорки воротной вены. Арх. клиники внутренних болезней. 1873; III(2): 262–293.
11. Щеголев М.Г. Случай распознанной при жизни закупорки верхней брыжеечной артерии. Мед. обозрение. 1891; 35(6): 531–536.
12. Adenot É. Thrombose de l'artère mésentérique inférieure et gangrène du colon. Rev. Méd. 1890; 10(3): 252–277.
13. Aronshon. Embolie de l'artère mésentérique supérieure et de l'artère sylvienne gauche. Gaz. Hôp. 1868; 102: 406–407.
14. Baccelli G. Patologia del cuore e dell'aorta. In 3 vol. T. III. Malattie per lesio organamento. Roma: Stab. Tip. Giuseppe Via. 1867; 424 p.
15. Botkin S.P. Krankheitsgeschichte eines Falles einer Pfortaderthromboze. Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med. 1864; 30: 449–457.
16. Butlin F. Growth in the Left Ventricle, with Embolism in the Brachial and other Arteries. Br. Med. J. 1879; 2: 657.
17. Chuquet. Thrombose d'une des branches de la grande veine mésentérique coïncidant avec une cirrhose atrophique chez un alcoolique. Infiltration sanguine des parois de l'intestin grêle correspondant à la veine oblitérée. Bull. Soc. Anat. Paris. 1878; 4(III): 124–127.
18. Cohn B. Klinik der embolischen Gefässkrankheiten. Berlin: August Hirschwald. 1860; 696 p.
19. Deckart P. Ueber Thrombose und Embolie der Mesenterialgefäße. Ein Beitrag zur Lehre Ileus. Mitt. Grenzgeb. Med. Chir. 1900; 5: 511–568.
20. Dreyfous F. Quatre observations de thrombose de la veine mésentérique supérieure. Bull. Soc. Anat. Paris. 1885; 4(XO): 74–287.
21. Edgren J.G. Die Arteriosklerose. Klinische Studien. Leipzig: Veit & Comp. 1898; 298 p.

22. Elliot J.W. The operative relief of gangrene of intestine due to occlusion of the mesenteric vessels. Ann. Surg. 1895; 21: 9–23.
23. Faber J. Die Embolie der Arteria mesenterica superior. Dtsch. Arch. Klin. Med. 1875; 16: 527–563.
24. Fagge C.H. A case of acute thrombosis of the superior and portal veins, attended with rapidly fatal collapse. Trans. Pathol. Soc. London. 1876; 27: 124–128.
25. 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.
26. Gallavardin L. Embolies et thromboses des vaisseaux mésentériques (oblitérations des artères mésentériques et thrombophlébites mésentériques). Gaz. Hôp. 1901; 97(100): 929–936, 957–966.
27. Gordon T.E. A case of hæmorrhagic infarction of the small intestine: successful resection. Br. Med. J. 1898; 1: 1447–1448.
28. Hegar A. Enucléation eines grossen intraparietalen Myoms. Marantische Thrombose der linken Schenkelvene. Embolie der Lungen-Arterie und der Arteria mesaraica inferior. Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med. 1869; 48: 332–339.
29. Howse H.G. Thrombosis of the superior mesenteric artery, with plugging of the left femoral, external and common iliac arteries; gangrene of the leg; severe ulceration of the intestines. Trans. Pathol. Soc. London. 1878; 29: 101–105.
30. 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.
31. Kaufmann E. Ueber den Verschluss der Arteria mesaraica superior durch Embolie. Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med. 1889; 116: 353–369.
32. Klob J. Thrombosis ductus Botalli. Ztchr. Ges. Aerzte Wien. 1859; 1: 4–5.
33. Lancereaux É., Lackerbauer P. Infarctus embolique du gros intestin; rétrécissement et insuffisance mitrale; concrétion fibrineuse implantée sur la paroi de l'oreillette gauche. Atlas d'Anatomie pathologique. Paris: Victor Masson et fils. 1871; 40 p.
34. Labbée E. Phthisie pulmonaire. Gangrène sénile. Perforation intestinale par suite de thrombose de la mésentérique supérieure. Bull. Soc. Anat. Paris. 1867; 2(XII): 329–332.
35. Lothrop H.A. A report of three cases of embolus of the mesenteric artery, with remarks on the subject. Boston Med. Surg. J. 1894; 13(23): 557–559.
36. McCall, Anderson E.C. Embolism of Superior Mesenteric Artery. Br. Med. J. 1880; 1: 482.
37. McCarthy. Acute intestinal obstruction, probably due to embolism of several terminal branches of the superior mesenteric artery. Lancet. 1890; 1: 646.
38. McWeeney. Apoplexy of Mesentery. Lancet. 1893; 2: 1576.
39. Michaelis W. Zur Casuistik der Embolie der Darm-Arterien. Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med. 1899; 156: 181–187.
40. Munro. Embolism of the mesenteric vessels, with symptoms of obstruction; abdominal section. Lancet. 1894; 1: 147–148.
41. Pilliet A. Thromboses des veines mésentériques. Prog. Med. 1890; 25: 497–500. Реф. ст.: Врач. 1890; 30: 682.
42. Reich A. Embolie und Thrombose der Mesenterialgefässe. Ergeb. Chir. Orthop. 1913; 7: 515–597.
43. Reitter K. Zur Diagnose der Embolie der Arteria mesenterica superior. Münch. Med. Wochenschr. 1905; 5: 221–222.
44. Saxer F. Beiträge zur Pathologie des Pfortaderkreislaufs. Zentralbl. Allg. Pathol. 1902; 13(15): 577–604.
45. Shaw R.S., Maynard E.P. Acute and chronic thrombosis of mesenteric arteries associated with malabsorption; a report of two cases successfully treated with thromboendarterectomy. N. Engl. J. Med. 1958; 258(18): 874–878.
46. Sievers R. Zur Kenntniss der Embolie der Arteria mesenterica superior. Berl. Klin. Wochenschr. 1902; 9: 183–185.
47. Taylor F. Obstruction of the mesenteric artery and vein, followed by intestinal and peritoneal, with rapidly fatal termination. Trans. Pathol. Soc. London. 1881; 32: 61–65.
48. Trotter L.B.C. Embolism and thrombosis of the mesenteric vessels. Cambridge: University Press. 1913; 144 p.
49. Van Weel M.W. Acute mesenteric arterial occlusion; successful treatment by embolectomy and limited intestinal resection. Arch. Chir. Neerl. 1956; 8(2): 147–152.
50. Virchow R. Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin. Frankfurt a.M.: Meidinger Sohn & Comp. 1856; 1024 p.
51. Watson F.S. The diagnosis and surgical treatment of cases of embolism and thrombosis of the mesenteric blood-vessels, with reports of cases. Boston Med. Surg. J. 1894; 131(23): 552–557.

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

Уважаемые участники

XI Международной Пироговской научной медицинской конференции!

Для поощрения молодых ученых редакция журнала «Архивъ внутренней медицины» совместно с Ассоциацией молодых медицинских специалистов в период с июня 2016 года по июнь 2017 года опубликует 6 научных статей, подготовленных на основе лучших докладов Пироговской научной медицинской конференции.

Редакция журнала окажет авторам помощь в приведении рукописей в соответствие международным требованиям по оформлению статей для научных медицинских журналов. Отбор авторских коллективов будет осуществляться редакционной коллегией журнала по представлению Организационного комитета XI Международной Пироговской научной медицинской конференции.

А.Л. Коркин, С.В. Гасанова*БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», кафедра госпитальной терапии,
г. Ханты-Мансийск, Россия

ОЦЕНКА ПРОЯВЛЕНИЙ СИНДРОМА ДИСПЕПСИИ ПРИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ ЯЗВАХ ЖЕЛУДКА И ДПК, АССОЦИИРОВАННЫХ С *HELICOBACTER PYLORI*

A.L. Korkin*, S.V. Gasanova

BU "Khanty-Mansiysk State Medical Academy", Department of Hospital Therapy, Khanty-Mansiysk, Russia

ASSESSMENT OF SYMPTOMS OF DYSPEPSIA SYNDROME IN NEWLY DIAGNOSED GASTRIC AND DUODENAL ULCERS, *HELICOBACTER PYLORI* ASSOCIATED

Резюме

У 36 жителей ХМАО-Югры с впервые выявленными язвами желудка и ДПК проведена оценка частоты проявлений синдрома диспепсии и соотнесение их с морфологической перестройкой слизистой желудка по результатам гистологического исследования биоптатов.

Выявлено, что впервые выявленные язвы манифестируют комбинацией абдоминальных болей и диспепсии в 75% случаев. При этом определяющим является болевой синдром, верифицируемый в 92% случаев впервые выявленных язв желудка и ДПК. Симптомы собственно диспепсических нарушений, представленные преимущественно двумя симптомами: тошнотой и ощущением тяжести в подложечной области, встречаются чаще, чем проявления морфологической перестройки СОЖ у обследованных пациентов. В качестве наиболее частого осложнения верифицировано кровотечение из впервые выявленных язв желудка и ДПК.

Ключевые слова: язва, желудок, ДПК, абдоминальная боль, диспепсия, *H. pylori*.

Abstract

In 36 residents of Khanty-Ugra with newly diagnosed gastric and duodenal ulcers evaluated the frequency of symptoms of dyspepsia syndrome and their correlation with morphological rearrangement of the gastric mucosa by the results of histological examination of biopsy samples.

It was revealed that for the first time revealed ulcers manifest a combination of abdominal pain and dyspepsia in 75% of cases. This is a defining pain, verifiable in 92% of newly diagnosed cases of ulcers of the stomach and duodenum. Symptoms proper dyspeptic disorders, represented mostly by two symptoms: nausea and feeling of heaviness in the epigastric region, are more common than morphological manifestations restructuring coolant in the examined patients. The most frequent complication verified bleeding from the newly diagnosed gastric and duodenal ulcers.

Key words: ulcer, stomach, duodenum, abdominal pain, dyspepsia, *H. pylori*.

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-25-28

Нр — *Helicobacter pylori*, ВВЯ — впервые выявленные язвы, ДПК — двенадцатиперстная кишка, СДН — собственно диспепсические нарушения, СОЖ — слизистая оболочка желудка

Введение

Роль инвазии *Helicobacter pylori* (Нр) в формировании хронических язв слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) показана в многочисленных исследованиях [4, 5, 7, 14]. При этом наиболее часто инвазия Нр способствует фор-

мированию хронических поверхностных гастритов со значительным повышением непрерывной секреции соляной кислоты и морфологической перестройкой слизистой оболочки желудка и ДПК [2]. На этапе формирования атрофии слизистой оболочки желудка и в непосредственной близости от язвенных дефектов слизистой оболочки желу-

*Контакты. E-mail: svetlanagasanova@rambler.ru. Телефон: (3467) 39-03-39

ка создаются условия, нарушающие жизнедеятельность Нр [1, 3, 6].

В рамках синдрома диспепсии у пациентов с хроническими язвами желудка и ДПК абдоминальные боли являются наиболее частым, но не единственным симптомом, обусловленным преимущественно нарушением секреции соляной кислоты [9]. Ряд авторов указывается на роль моторных нарушений функции желудка и ДПК в формировании вариантов течения язвенной болезни с развитием отрыжки, тошноты, рвоты [9, 10].

Для хронического гастрита характерно наличие морфологических изменений слизистой оболочки желудка при наличии или отсутствии болевого и диспепсического варианта диспепсии [8, 11, 12].

Сопоставление клинических проявлений синдрома диспепсии с морфологическими изменениями слизистой оболочки желудка позволяет лучше понять вклад гастрита и язвенных дефектов слизистой желудка и ДПК в формирование общей клинической картины жалоб при впервые выявленных язвах желудка и ДПК.

Целью исследования явилась оценка проявлений синдрома диспепсии при впервые выявленных язвах желудка и ДПК, ассоциированных с Нр.

Материалы и методы

В Окружной клинической больнице г. Ханты-Мансийска обследовано 36 пациентов с впервые выявленными язвами желудка и двенадцатиперстной кишки (ВВЯ) в возрасте $42 \pm 18,8$ (табл. 1).

В рамках синдрома диспепсии оценивали частоту абдоминальных болей, тошноты, ощущения: тяжести в эпигастрии, раннего насыщения и вздутия живота.

У всех пациентов выполнен анализ гистологического исследования биоптатов слизистой желудка в соответствии с Хьюстонской модификацией Сиднейской системы [13]. Оценивались такие морфологические проявления как: метаплазия, атрофия, дисплазия.

Наличие инвазии Нр верифицировано при морфологическом исследовании биопсийного материала слизистой оболочки желудка на Нр и с помощью иммуноферментного серологического метода.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica' 99 Edition (Statsoft). Статистическая значимость межгрупповых различий оценивалась с помощью критерия согласия Пирсона — χ^2 . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Таблица 1. Сопоставление частоты клинических проявлений синдрома диспепсии и морфологических изменений слизистой оболочки желудка у пациентов с впервые выявленными язвами желудка и ДПК, ассоциированными с *Helicobacter pylori* (χ^2/p)

Частота выявления признаков:	Метаплазия слизистой оболочки желудка	Дисплазия слизистой оболочки желудка	Атрофия слизистой оболочки желудка	Морфологические изменения слизистой оболочки желудка	Кровотечение из язвы желудка и ДПК	Перфорация язвы желудка и ДПК
	4 (11%)	1 (3%)	8 (22%)	13 (36%)	8 (22%)	1 (3%)
1. Абдоминальные боли 33 (92%)	46,76* 0,0000	57,07 0,0000	35,41 0,0000	24,08 0,0000	35,41 0,0000	57,07 0,0000
2. Собственно диспепсические нарушения: 27 (75%)	29,97 0,0000	39,51 0,0000	20,07 0,0000	11,02 0,0009	20,07 0,0000	39,51 0,0000
– тошнота 19 (53%)	14,37 0,0002	22,43 0,0000	7,17 0,0074	2,03 0,1547	7,17 0,0074	22,43 0,0000
– ощущение тяжести в подложечной области 18 (50%)	12,83 0,0003	20,66 0,0000	6,02 0,0141	1,42 0,2340	6,02 0,0141	20,66 0,0000
– ощущение вздутия живота 5 (14%)	0,13 0,7216	2,91 0,0881	0,84 0,3580	4,74 0,0295	0,84 0,3580	2,91 0,0881
– ощущение раннего насыщения 1 (3%)	1,93 0,1643	0,00 1,0000	6,22 0,0126	12,77 0,0004	6,22 0,0126	0,00 1,0000
3. Кровотечение 8 (22%)	1,60 0,2059	6,22 0,0126	0,00 1,0000	1,68 0,1948	0,00 1,0000	6,22 0,0126
4. Перфорация 1 (3%)	1,93 0,1643	0,00 1,0000	6,22 0,0126	12,77 0,0004	6,22 0,0126	0,00 1,0000

Примечание: * — значения χ^2/p — критерий согласия Пирсона/ уровень статистической значимости.

Проведенное исследование соответствует принципам Хельсинской декларации о защите прав человека, рассмотрено и одобрено членами локального этического комитета БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия».

Результаты и обсуждение

У пациентов с ВВЯ на фоне инвазии Нр проявления синдрома диспепсии ассоциированы с абдоминальными болями и собственно диспепсическими нарушениями в 92% и 75% случаев соответственно (табл. 1).

Абдоминальные боли у обследованных пациентов локализованы в подложечной области — ближе к срединной линии в 81% случаев, в правом и левом подреберье — в 6% и 3% случаев соответственно. У 8% обследованных пациентов болевой абдоминальный синдром не выявлен (табл. 1).

При анализе болевого синдрома выявлено, что у пациентов с ВВЯ на фоне инвазии Нр боль в подложечной области встречается статистически значимо чаще, чем метаплазия, атрофия, дисплазия слизистой оболочки желудка, случаи кровотечений и перфораций вместе взятые ($\chi^2=9,32$ при $p=0,0023$).

Собственно диспепсические нарушения (СДН) у обследованных пациентов представлены тошнотой, ощущениями тяжести в подложечной области, вздутия живота, раннего насыщения, составляющих 53%, 50%, 14% и 3% — соответственно (табл. 1). При этом тошнота и ощущение тяжести в подложечной области встречаются статистически значимо чаще ощущения вздутия живота и раннего насыщения ($\chi^2>3,75$ при $p<0,05$; табл. 1).

При сопоставлении частоты собственно диспепсических нарушений и проявлений морфологической перестройки слизистой оболочки желудка (метаплазия, дисплазия, атрофия) у обследованных пациентов, составляющих 75% и 36% соответственно, выявлено превышение частоты СДН ($\chi^2=11,02$ при $p=0,0009$). При этом наиболее частые проявления СДН — тошнота и ощущение тяжести в подложечной области — соответствуют суммарной частоте метаплазии, дисплазии и атрофии слизистой оболочки желудка ($\chi^2<3,75$ при $p>0,05$; табл. 1). Ощущение вздутия живота и раннего насыщения встречаются реже, чем суммарное значение морфологических изменений СОЖ ($\chi^2=4,74$ и $\chi^2=12,77$ при $p<0,05$; табл. 1).

Необходимо отметить, что при достаточно высоком количестве случаев атрофических изменений слизистой оболочки желудка у обследованных пациентов (22%), частота проявлений СДН (за исключением ощущения вздутия живота) встречается

статистически значимо чаще, чем морфологические проявления атрофии слизистой оболочки желудка ($\chi^2>3,75$ при $p<0,05$; табл. 1). Мы связываем это с дискоординацией моторики гастродуоденальной зоны. Это согласуется с существующими данными о вариантах течения язвенной болезни [10].

Частота осложненного течения ВВЯ у обследованных пациентов составила 25%. В качестве наиболее частого осложнения верифицировано кровотечение — 22%. Перфорации ВВЯ составили 3% от общего количества обследованных пациентов (табл. 1).

При сопоставлении частоты проявлений синдрома диспепсии и осложнений ВВЯ у обследованных пациентов выявлено превышение частоты абдоминальных болей и почти всех проявлений СДН по сравнению с случаями кровотечения и перфорации ВВЯ ($\chi^2>3,75$ при $p<0,05$; табл. 1). Исключением явилось ощущение вздутия живота, выявляемое также часто как и случаи кровотечения и перфорации ВВЯ ($\chi^2<3,75$ при $p>0,05$; табл. 1).

Выводы

Впервые выявленные язвы манифестируют комбинацией абдоминальных болей и диспепсии в 75% случаев. При этом определяющим является болевой синдром — верифицируемый в 92% случаев впервые выявленных язв желудка и ДПК.

Собственно диспепсические нарушения, выявляемые у 75% пациентов с впервые выявленными язвами на фоне инвазии Нр, представлены преимущественно двумя симптомами: тошнотой и ощущением тяжести в подложечной области, составляющими более 50% жалоб. Ощущение вздутия и раннее насыщение встречаются статистически значимо реже, чем тошнота и ощущение тяжести в подложечной области.

Симптомы собственно диспепсических нарушений встречаются чаще, чем проявления морфологической перестройки слизистой оболочки желудка у пациентов с ВВЯ на фоне инвазии Нр и обусловлены, по-видимому, дискоординацией моторики гастродуоденальной зоны.

Осложненное течение ВВЯ, ассоциированных с Нр выявлено у четверти обследованных пациентов. При этом в качестве наиболее частого осложнения верифицировано кровотечение из ВВЯ желудка и ДПК.

А

Список литературы:

1. Агеева Т.А., Мальцева Ю.Г. Морфологическое состояние перилульцерозной зоны при обострении *Helicobacter pylori* — ассоциированной хронической язвы желудка. Медицина и образование в Сибири. 2012; 4: 2-3.

2. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х, 1998; 496 с.
3. Аруин Л.И. Регенерация гастродуоденальных язв и *Helicobacter pylori*. Как язва становится хронической. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2002; 1: 113.
4. Бойкова Э.Р., Фазлыев М.М. Язвенная болезнь желудка, ассоциированная с *Helicobacter pylori*, предракочные состояния и рак желудка. Современные проблемы науки и образования. 2011; 6: 1-13.
5. Предвечная И.К., Ливзан М.А., Скальский С.В., Кононов А.В. Фармако-эпидемиология язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori*. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2004; 1: 160-163.
6. Мараховский К.Ю. Характеристика воспалительной реакции слизистой оболочки желудка, ассоциированной с НР. Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии и колопроктологии. 1997; 7 (3): 68 с.
7. Масловский Л.В., Минушкин О.Н. Трудно рубцующиеся гастродуоденальные язвы. Лечащий врач. 2011; 7: 25-28.
8. Маршалко О.В., Конорев М.Р. Оценка частоты встречаемости желудочной метаплазии и *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки с учетом дуоденальной патологии. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2006; 5 (1): 1-9.
9. Пиманов С.И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь. М.: Медицинская книга, Н.Новгород: издат. НГМА. 2000; 378 с.
10. Смирнова Г.О., Силуянов С.В., Ступин В.А. Варианты течения язвенной болезни. Материалы Съезда терапевтов Юга России «Врач XXI века: сегодня и завтра». Москва: 81-82.
11. Циммерман Я.С. Синдром функциональной диспепсии и/или хронический гастрит. Клиническая медицина. 2013; 3(91): 8-15.
12. Шиманская А.Г. Возможность верификации атрофии слизистой оболочки желудка по рекомендациям российского пересмотра международной классификации хронического гастрита в рутинной практике врача-патологоанатома. Омский научный вестник. 2012; 108 (1): 75-79.
13. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J. et al. Classification and grading of gastritis. The Updated Sydney System. Amer. J. Surg. Pathol. 1996; 20: 1161-1181.
14. Graham D.Y. *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of duodenal ulcer: interaction between duodenal acid load bile and *helicobacter pylori*. Am.J.Gastroenterology. 2000; 95(1):87-91.

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

Сравнение диагностических тестов выявления инфекции *Helicobacter pylori*

Тест	Чувствительность	Специфичность	Уровень положительного прогноза	Комментарии
Быстрый уреазный тест	> 98%	99%	99%	<ul style="list-style-type: none"> • Быстро и дешево • Чувствительность после лечения снижается
Гистология	> 95%	> 95%		<ul style="list-style-type: none"> • Определение улучшено с помощью использования специальных методов окраски — например, окраска с применением серебра по Warthin–Starry, или более дешевая окраска гематоксилин-эозином (H&E) или окраска по протоколу Giemsa
Культура				<ul style="list-style-type: none"> • Высоко специфичная; с низкой чувствительностью, при отсутствии адекватной возможности передачи данных • Требуется опыт экспертизы • Дорогая цена; часто не доступно
ПЦР				<ul style="list-style-type: none"> • Чувствительный и специфичный метод • Не стандартизирован • Считается экспериментальным
Серологическое исследование методом ELISA	85–92%	79–83%	64%	<ul style="list-style-type: none"> • Менее точен и неспособен выявить активную инфекцию • Достоверная способность выявления инфекции (высокий уровень) в развивающихся странах • Не рекомендован после проведения лечения • Дешевый и легко доступный
Дыхательный тест с мочевиной 13C/14C	95%	96%	88%	<ul style="list-style-type: none"> • Рекомендован для диагностики Нр до лечения • Предпочтителен для подтверждения эрадикации • Не проводится в течении 2 недель после терапии ИПП или 4 недель после антибиотикотерапии
Анализ антигена в кале	95%	94%	84%	<ul style="list-style-type: none"> • Используется редко, несмотря на специфичность и чувствительность до и после терапии • Должен применяться чаще, учитывая недорогую стоимость и неинвазивность
Серологический тест при взятии крови из пальца				<ul style="list-style-type: none"> • Очень неинформативен, и не может сравниваться тестом ELISA

Helicobacter pylori в развивающихся странах
Август 2010

Всеобщие Рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации

Д.Н. Андреев*, И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Д.Т. Дичева

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СОПУТСТВУЮЩИХ АНАМНЕСТИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ

D.N. Andreev*, I.V. Maev, Yu.A. Kucheryavyu, D.T. Dicheva

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

ASSESSMENT OF RELATED ANAMNESTIC AND CLINICAL FACTORS ON EFFICACY AND SAFETY OF ANTI-HELICOBACTER PYLORI THERAPY

Резюме

В статье представлены результаты проспективного клинического исследования в рамках которого было обследовано 100 пациентов с *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью (ЯБ) желудка/двенадцатиперстной кишки (ДПК). Целью исследования была оценка влияния сопутствующих анамнестических и клинических факторов на эффективность и безопасность эрадикационной терапии (ЭТ). Сопутствующий СД 2 типа является фактором, достоверно снижающим эффективность ЭТ с ОШ 0,21 (95% ДИ 0,06-0,69, $p=0,0102$). Использование до начала ЭТ на протяжении предыдущих 12 месяцев антибиотиков группы макролидов ассоциировано со снижением эффективности эрадикации *H. pylori* с ОШ 0,27 (95% ДИ 0,08-0,90, $p=0,0342$). Несмотря на отсутствие статистической достоверности отмечено негативное влияние на эффективность ЭТ таких факторов как курение и повышенный ИМТ. Курение, женский пол, возраст старше 50 лет и наличие СД 2 не оказывает достоверного влияния на профиль безопасности ЭТ.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, язвенная болезнь, антихеликобактерная терапия, эрадикация, безопасность, побочные явления

Abstract

The article presents the results of a prospective clinical study in which 100 patients with *H. pylori*-associated peptic ulcer disease of stomach/duodenum were examined. The aim of the study was to assess the effect of concomitant anamnestic and clinical factors on the efficacy and safety of eradication therapy (ET). Type 2 diabetes mellitus is a factor that significantly reduces the efficiency of ET with OR 0.21 (95% CI 0,06-0,69, $p = 0,0102$). Using a macrolide antibiotics prior to ET during the previous 12 months is associated with a reduction in the effectiveness of *H. pylori* eradication with OR 0.27 (95% CI 0,08-0,90, $p = 0,0342$). Despite the lack of statistical significance observed negative effect on the efficiency of ET factors such as smoking and increased BMI. Smoking, female gender, age over 50 years and the presence of type 2 diabetes mellitus had no significant impact on the safety profile of ET.

Key words: *Helicobacter pylori*, peptic ulcer, anti-*Helicobacter pylori* therapy, eradication therapy, safety, side effects

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-29-33

ДПК — двенадцатиперстная кишка, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИМТ — индекс массы тела, ИПП — ингибитор протонной помпы, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, ЭГДС — эзофагогастроудоденоскопия, ЭТ — эрадикационная терапия, ЯБ — язвенная болезнь желудка

Введение

По современным представлениям, инфекция *H. pylori* — ключевой этиопатогенетический фактор развития хронического гастрита, язвенной болезни

(ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), МALT-лимфомы, а также аденокарциномы желудка [3, 4, 16]. Помимо этого, текущие консенсусные рекомендации постановили, что имеются доказательства возможной ассоциации инфекции *H. pylori*

*Контакты. E-mail: dna-mit8@mail.ru. Телефон: (905) 524-25-53

с развитием ряда экстрагастроуденальных заболеваний, представленных железодефицитной анемией неуточненной этиологии, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой и дефицитом витамина В₁₂ [1, 14].

Эрадикационная терапия (ЭТ) является базисным методом лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний [2, 14]. Все валидизированные протоколы ЭТ состоят из комбинации антибиотиков с ингибитором протонной помпы (ИПП) [3, 4, 14]. Многочисленными исследованиями было показано, что эффективность ЭТ находится в непосредственной зависимости от целого ряда факторов. При этом в клинической практике все чаще встречаются случаи, когда у одного пациента сочетается одновременно несколько независимых факторов, потенциально снижающих эффективность назначаемой ЭТ [4, 13, 21]. Безусловно, главенствующее место среди подобных факторов занимают резистентность к антибактериальным препаратам, а также низкий комплаенс пациента [4]. Помимо этого, эффективность ЭТ находится в зависимости от ряда генетических вариаций, обуславливающих изменение профиля фармакокинетики препаратов (*CYP2C19*, *MDR1*) и индивидуального иммунного ответа макроорганизма (*IL-1β*) [4, 13, 18, 21]. Однако существует и когорта анамнестических и клинических факторов, которые, согласно нескольким исследованиям, потенциально оказывают влияние не только на эффективность, но и на безопасность ЭТ. К таким факторам относят курение и его длительность, женский пол, возраст старше 50 лет, ИМТ, сопутствующий СД 2 типа, использование антибиотикотерапии до назначения ЭТ [6, 7, 17, 19]. Все перечисленные факторы возможно выявить в рутинной клинической практике.

Цель исследования

Оценить влияние сопутствующих анамнестических и клинических факторов (курение и его длительность, женский пол, возраст старше 50 лет, ИМТ, сопутствующий СД 2 типа, использование антибиотикотерапии за 12 месяцев до лечения) на эффективность и безопасность ЭТ.

Материалы и методы

Было проведено проспективное клиническое исследование в рамках которого было обследовано 100 пациентов с *H. pylori*-ассоциированной ЯБ желудка/ДПК. Диагноз ЯБ желудка или ДПК базировался на основании жалоб пациента на боли в эпигастрии и пилородуоденальной зоне, явлений диспепсии, анамнеза заболевания, данных объективного обследования больного с окончательной верифика-

цией путем эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС). В исследование также включались пациенты с ЯБ желудка или ДПК в стадии ремиссии, у которых на момент обследования была идентифицирована инфекция *H. pylori*, а ЭТ ранее не проводилась.

Общеклиническое обследование всех пациентов, включенных в исследование, выполнялось по унифицированной схеме, включающей сбор жалоб, данных анамнеза и объективного осмотра больного. Сбор жалоб и их оценка проводились при поступлении в гастроэнтерологическое отделение, а в период госпитализации ежедневно для оценки динамики состояния пациентов и эффективности проводимого лечения. При оценке анамнеза у всех пациентов анализировался факт курения (включая возраст начала и стаж курения), а также наличие гастроэнтерологической патологии у родственников. По амбулаторной документации, предыдущим выписным эпикризам и по данным опроса пациента анализировался лекарственный анамнез. В индивидуальных регистрационных картах фиксировался факт применения антибиотиков группы макролидов (эритромицин, азитромицин, спирамицин, кларитромицин, диритромицин, рокситромицин и джозамицин) в период за 12 месяцев до включения в исследование. При объективном осмотре пациента проводилась регистрация основных антропометрических параметров больного (рост, вес, индекс массы тела).

Неинвазивная экспресс диагностика инфекции *H. pylori* при скрининге и контроле эрадикации осуществлялась при помощи дыхательной тест-системы ХЕЛИК с индикаторной трубкой («АМА», Россия). Контроль эрадикации микроорганизма производился не ранее, чем через 4 недели после проведенного лечения. Побочные явления назначенной ЭТ регистрировались в первичную документацию, после чего переносились в индивидуальные регистрационные карты.

Все пациенты получали 10-дневный курс ЭТ, состоящий из ИПП (20 мг 2 раза в сутки), амоксициллина (1000 мг 2 раза в день), кларитромицина (500 мг 2 раза в день) ± метронидазола (500 мг 2 раза в день).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью специализированного программного обеспечения Statistica® 8.0 (StatSoft, США) и MedCalc® 15.8 (MedCalc Software, Бельгия). Полученные результаты оценивались как статистически достоверные при значениях $p < 0,05$.

Протокол настоящего исследования был одобрен Межвузовским комитетом по этике. Каждый пациент получал подробную информацию о проводимом исследовании и подписывал информированное согласие на участие в исследовании.

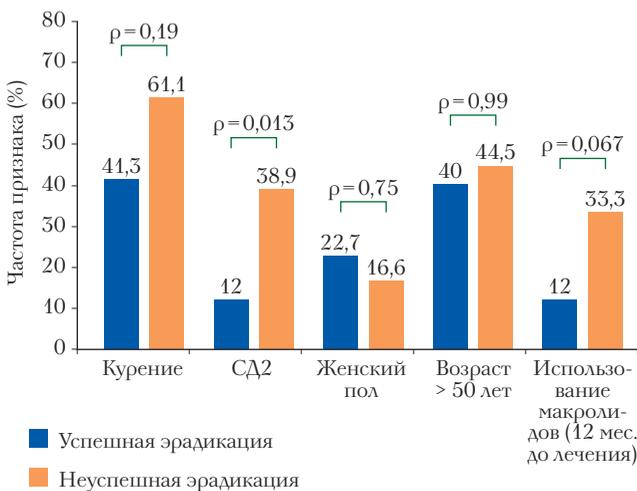
Результаты и обсуждение

Средний возраст обследованных пациентов составил 47 (интерквартильный интервал 35; 56,5) лет. В гендерной структуре преобладали мужчины (n=77) по сравнению с женщинами (n=23). В обследованной когорте пациентов длительность заболевания по ЯБ ДПК составила 6,1±3,3 года, а по ЯБ желудка 4,9±2,5 года. В нозологической структуре пациентов преобладала ЯБ с локализацией в ДПК. У 40,3% больных была впервые выявленная ЯБ ДПК, у 37,6% рецидив, у 22,1% ремиссия. У пациентов с поражением желудка ЯБ была впервые выявленная в 56,6% случаев, у 17,3% был рецидив и 26,1% находились в состоянии ремиссии. В клинической картине пациентов с впервые выявленной ЯБ или ее рецидивом отмечено превалирование болевого абдоминального синдрома у 91%. У 9% пациентов не отмечалось наличия болей, однако имели место диспепсические жалобы,

что послужило поводом для выполнения ЭГДС, при которой был выявлен язвенный дефект с локализацией в желудке или луковице ДПК.

Эффективность ЭТ в обследованной когорте пациентов составила 75% (ITT) и 79,8% (PP). Проведенный анализ безопасности ЭТ свидетельствует об удовлетворительной переносимости проводившейся терапии. Частота суммарно выявленных побочных эффектов составила 24%. Все отмеченные у пациентов побочные явления не требовали отмены терапии и купировались самостоятельно после ее окончания.

У обследованных нами пациентов мы анализировали влияние следующих факторов на эффективность ЭТ: курение и его длительность, женский пол, возраст старше 50 лет, ИМТ, сопутствующий СД 2 типа, использование антибиотикотерапии за 12 месяцев до назначения ЭТ (рис. 1, 2).

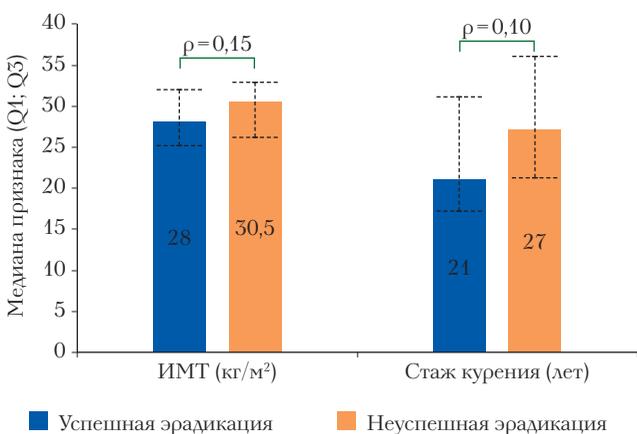


В целом, нами не было выявлено статистически значимых различий в частоте таких признаков как курение, стаж курения, женский пол, ИМТ, возраст старше 50 лет у пациентов с успешно проведенной ЭТ по сравнению с группой лиц у которых эрадикация *H. pylori* достичь не удалось.

Достоверно более часто неуспешная эрадикация наблюдалась у пациентов с сопутствующим СД 2 типа. В когорте пациентов с неэффективным лечением частота наличия СД 2 типа составила 38,9% по сравнению с 12% у лиц, достигших эрадикации (p=0.013).

Важной представляется полученная тенденция о снижении эффективности ЭТ у пациентов, получавших терапию макролидами по поводу других инфекционных заболеваний за год до начала ЭТ. В частности, пациенты с неуспешной эрадикацией на 21,3% чаще получали терапию антибактериальными препаратами группы макролидов за 12 месяцев до назначения ЭТ (p=0.067).

Рисунок 1. Влияние сопутствующих факторов на эффективность ЭТ в исследуемой когорте пациентов



Хотя курение достоверно не оказывало влияния на успешность ЭТ, тем не менее, отмечалась тенденция к более низким показателям эффективности ЭТ в этой группе пациентов. При этом у курильщиков с большим стажем удавалось реже достичь успешной эрадикации. Достоверного гендерного влияния на эффективность ЭТ отмечено не было, хотя у женщин отмечался несколько более высокий показатель эрадикации. При оценке влияния ИМТ на эффективность ЭТ было продемонстрировано, что медиана данного признака оказалась несколько выше у пациентов с неуспешно проведенной ЭТ без достоверных различий (p=0.15).

Рисунок 2. Влияние ИМТ, а также стажа курения на эффективность ЭТ в исследуемой когорте пациентов

Чтобы проиллюстрировать вышеописанные закономерности нами был проведен расчет ОШ эффективности ЭТ в зависимости от наличия перечисленных

факторов (рис. 3). Как видно из представленного графика СД 2 типа и использование макролидов (за 12 месяцев до лечения) достоверно снижают эффективность ЭТ с ОШ 0,21 (95% ДИ 0,06-0,69, $p=0,0102$) и 0,27 (95% ДИ 0,08-0,9, $p=0,0342$) соответственно. Для других факторов нами не было получено достоверных результатов, однако отмечена тенденциозная направленность. Так, курение снижает эффективность ЭТ с ОШ 0,44 (95% ДИ 0,15-1,28, $p=0,1355$). В свою очередь, эффективность ЭТ у лиц женского пола выше, с ОШ 1,46 (95% ДИ 0,37-5,66, $p=0,5796$). Возраст старше 50 лет фактически не влияет на эффективность ЭТ с ОШ 1,07 (95% ДИ 0,38-3,06, $p=0,8975$).

Полученные данные о роли СД 2 типа как факторе потенциально снижающем эффективность ЭТ согласуются с рядом иностранных и отечественных исследований [5, 11, 17]. Представляется, что такой негативный тренд может быть связан с диабетической ангиопатией слизистых оболочек ЖКТ, приводящей к нарушению абсорбции антибактериальных препаратов [17]. Помимо этого, пациенты с СД бо-

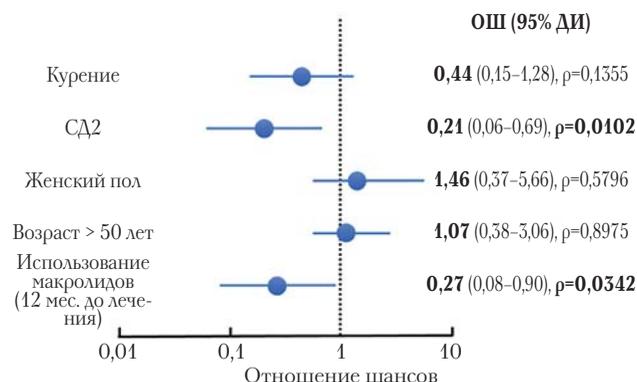


Рисунок 3. ОШ эффективности ЭТ при наличии указанных факторов

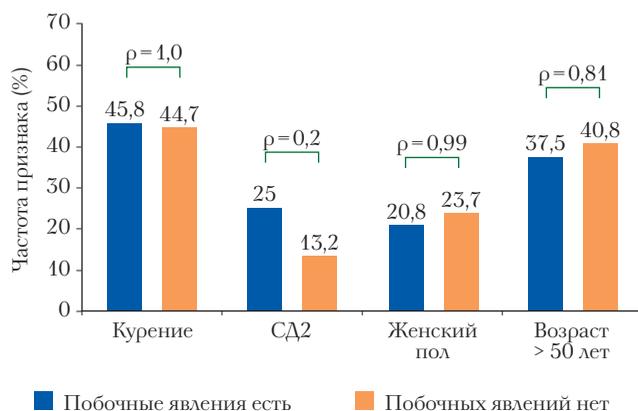


Рисунок 4. Влияние сопутствующих факторов на безопасность ЭТ в исследуемой когорте пациентов

лее склонны к бактериальным инфекциям, а, следовательно, чаще применяют антибиотики, провоцируя формирование резистентных штаммов [5].

В нашем исследовании предыдущее за год использование макролидов оказывало достоверную негативную динамику на эффективность ЭТ. Действительно, согласно ряду крупных популяционных исследований, нерациональное использование антибиотикотерапии является фактором, ведущим к прогрессированию антибиотикорезистентности *H. pylori* [8, 12, 15]. Макролиды активно используются в рамках терапии инфекций дыхательных путей, кожи и мягких тканей, а также заболеваний, передающихся половым путем [9]. При этом для рассматриваемой группы препаратов характерна перекрестная резистентность, обуславливающая устойчивость ко всем существующим макролидным антибиотикам [22].

При оценке влияния сопутствующих анамнестических и клинических факторов на безопасность ЭТ в исследуемых группах нами не было выявлено статистически значимых различий в частоте таких признаков как курение, женский пол, возраст старше 50 лет и наличие СД 2 типа у пациентов с наличием или отсутствием побочных явлений (рис. 4). Тем не менее, нами была отмечена определенная тенденция, заключающаяся в несколько большем риске развития побочных явлений у пациентов с СД 2 типа с ОШ 2,2 (95% ДИ 0,7-6,87, $p=0,1746$). На наш взгляд подобный тренд может объясняться более высоким риском лекарственных взаимодействий в этой когорте больных, т.к. большинство пероральных антидиабетических препаратов метаболизируются в печени [10, 20].

Выводы

1. Сопутствующий СД 2 типа является фактором, достоверно снижающим эффективность ЭТ с ОШ 0,21 (95% ДИ 0,06-0,69, $p=0,0102$).
2. Использование до начала ЭТ на протяжении предыдущих 12 месяцев антибиотиков группы макролидов ассоциировано со снижением эффективности эрадикации *H. pylori* с ОШ 0,27 (95% ДИ 0,08-0,90, $p=0,0342$).
3. Несмотря на отсутствие статистической достоверности, отмечено негативное влияние на эффективность ЭТ таких факторов как курение и повышенный ИМТ.
4. Курение, женский пол, возраст старше 50 лет и наличие СД 2 не оказывает достоверного влияния на профиль безопасности ЭТ.

Ⓐ

Список литературы:

1. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Инфекция *Helicobacter pylori* и экстрагастроуденальные заболевания. *Терапевтический архив*. 2015; 8: 103-110.
2. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: обзор мировых тенденций. *Терапевтический архив*. 2014; 3: 94-99.
3. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. *Болезни желудка*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015; 976 с.
4. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016; 256 с.
5. Мкртумян А.М., Казюлин А.Н., Баирова К.И. Частота и степень инфицированности хеликобактером при сахарном диабете 2 типа. *Сахар. диабет*. 2010; 1: 77-79.
6. Abdullahi M., Annibale B., Capoccia D. et al. The eradication of *Helicobacter pylori* is affected by body mass index (BMI). *Obes. Surg.* 2008; 11: 1450-1454.
7. Almeida N., Donato M.M., Romãozinho J.M. et al. Beyond Maastricht IV: are standard empiric triple therapies for *Helicobacter pylori* still useful in a South-European country? *BMC Gastroenterol.* 2015; 15: 23.
8. Boyanova L., Ilieva J., Gergova G. et al. Numerous risk factors for *Helicobacter pylori* antibiotic resistance revealed by extended anamnesis: a Bulgarian study. *J Med Microbiol.* 2012; 61(Pt 1): 85-93.
9. Draganov V., Nikolov R., Lazarov S. Macrolides: pharmacology and clinical use. *Vutr Boles.* 2000; 32(4): 13-17.
10. Freeman J.S., Gross B. Potential drug interactions associated with treatments for type 2 diabetes and its comorbidities: a clinical pharmacology review. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2012; 5(1): 31-42.
11. Gasbarrini A., Ojetti V., Pitocco D. et al. Efficacy of different *Helicobacter pylori* eradication regimens in patients affected by insulin-independent diabetes mellitus. *Scand. J. Gastroenterol.* 2000; 35: 260-263.
12. Liou J.M., Chang C.Y., Chen M.J. et al. The Primary Resistance of *Helicobacter pylori* in Taiwan after the National Policy to Restrict Antibiotic Consumption and Its Relation to Virulence Factors-A Nationwide Study. *PLoS One.* 2015; 10(5): e0124199.
13. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyi Yu.A., Dicheva D.T. Host factors influencing the eradication rate of *Helicobacter pylori*. *World Applied Sci. J.* 2014; 30: 134-140.
14. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — Maastricht IV / Florence Consensus Report. *Gut.* 2012; 61: 646-664.
15. Megraud F., Coenen S., Versporten A. et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut.* 2013; 62: 34-42.
16. Morgan D.R., Crowe S.E. *Helicobacter pylori* infection. In.: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Edited by Mark Feldman, Lawrence J Friedman, Laurence J Brandt. — 10th ed. 2015: 856-884.
17. Sargyn M., Uygun-Bayramicli O., Sargyn H. et al. Type 2 diabetes mellitus affects eradication rate of *Helicobacter pylori*. *World J. Gastroenterol.* 2003; 9: 1126-1128.
18. Sugimoto M., Furuta T., Yamaoka Y. Influence of inflammatory cytokine polymorphisms on eradication rates of *Helicobacter pylori*. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 24: 1725-1732.
19. Suzuki T., Matsuo K., Ito H. et al. Smoking increases the treatment failure for *Helicobacter pylori* eradication. *Am. J. Med.* 2006; 119: 217-224.
20. Triplitt C. Drug Interactions of Medications Commonly Used in Diabetes. *Diabetes Spectrum.* 2006; 19(4): 202-210.
21. Uotani T., Miftahussurur M., Yamaoka Y. Effect of bacterial and host factors on *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Expert Opin Ther Targets.* 2015; 19(12): 1637-1650.
22. Wu W., Yang Y., Sun G. Recent insights into antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* eradication. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2012; 2012: 723183.

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 2016 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. Хохлачева*, Н.Н. Сергеева, Я.М. Вахрушев

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

ВОЗРАСТНЫЕ И ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

N.A. Hohlacheva*, N.N. Sergeeva, Ya.M.Vahrushev

Medical University "Izhevsk State Medical Academy", Department of Internal Medicine Propaedeutics, Izhevsk, Russia

AGE AND GENDER PECULIARITIES OF DEVELOPMENT OF GALLSTONE DISEASE

Резюме

Цель. Изучение роли факторов риска в механизмах желчного камнеобразования в зависимости от пола и возраста пациентов.

Материал и методы. Обследованы 210 пациентов с I стадией желчнокаменной болезни (ЖКБ). В верификации диагноза использованы результаты ультразвукового исследования гепатобилиарной системы, многофракционного дуоденального зондирования с последующим макроскопическим, микроскопическим, химическим и физическим исследованием желчи. В порциях «В» и «С» желчи определялась суммарная концентрация желчных кислот, холестерина, с последующим вычислением холатохолестеринового коэффициента. Проведено определение поверхностного натяжения желчи и вязкости желчи. В крови изучено содержание общего холестерина, липопротеидов очень низкой плотности, липопротеидов низкой плотности, липопротеидов высокой плотности, триглицеридов, определялся коэффициент атерогенности. В оценке степени накопления жировой массы тела использовался индекс Кетле. Изучен относительный риск анамнестических факторов риска ЖКБ.

Результаты. Установлены особенности желчного литогенеза в зависимости от пола и возраста больных. Высокие значения ОР для желчного камнеобразования имеют женский пол — 3,16, зрелый и пожилой возраст (старше 50 лет) — 3,67. У молодых женщин желчное камнеобразование преимущественно связано с повышением уровня холестерина желчи, в возрасте старше 50 лет — со снижением желчнокислотного пула, повышением вязкости и поверхностного натяжения желчи.

Наиболее значимые факторы риска холецистолитиаза также имеют гендерные особенности: если у женщин это множественные беременности и (или) роды (более 3) — ОР 4,62, избыточная масса тела (ИМТ более 26) — ОР 4,57 и несоблюдение принципов рационального питания (нарушение режима питания, переедание или голодание, употребление в большом количестве животных жиров) — ОР 3,94, то у мужчин это гиподинамия — ОР 4,25, увеличение КА — ОР 3,87 и отягощенная по ЖКБ наследственность — ОР 2,05.

Заключение. Полученные данные могут быть использованы в организации диспансерной работы с больными гепатобилиарной патологией и в оптимизации первичной профилактики желчного камнеобразования.

Ключевые слова: факторы риска желчного камнеобразования, литогенная желчь, возрастно-половые особенности холецистолитиаза

Abstract

Goal. Study of the role of risk factors in mechanized gall stone formation depending on sex and age of patients.

Material and methods We examined 210 patients with stage I gallstone disease (GSD). In verification of diagnosis used an ultrasound study of the hepatobiliary system, multi-grade duodenal sounding with subsequent macroscopic, microscopic, chemical and physical examination of bile. In the portions "b" and "c" bile was determined the total concentration of bile acids, cholesterol, with the subsequent calculation it consists of cholesterol ratio. Estimation of surface tension of bile viscosity and bile. In the studied blood levels of total cholesterol, lipoproteins of very low density, low-density lipoproteins, high density lipoproteins, triglycerides, were determined the coefficient of atherogenicity. To assess the degree of accumulation of body fat was used the Quetelet index. Studied the relative risk of anamnestic risk factors of GSD.

Results. The features of biliary lithogenesis based on gender and age of patients. High value PR for the gall stone formation are female gender — 3,16, Mature and elderly age (older than 50) of 3.67. In young women, gall-stone formation is mainly due to the increase of cholesterol level of bile, at the age of 50 years with a decline in zhelchnokamennaja pool, increased viscosity and surface tension of bile.

The most important risk factors of cholecystolithiasis are also gender differences: if women is multiple pregnancies and (or) childbirth (more than 3) — OR 4,62, overweight (BMI over 26) — OR is 4.57 and the violation of the principles of good nutrition (eating disorders, overeating or starvation, the use of large quantities of animal fats) — OR 3,94, for men it's physical inactivity — OR a 4.25, the increase in KA — PR 3.87 and burdened by GSD genetics — OR of 2.05.

Conclusion. The data obtained can be used in the organization of dispensary work with patients with hepatobiliary pathology, and to optimize primary prevention of gall stone formation.

Key words: risk factors of gall stone formation, lithogenic bile, age and sex characteristics of cholecystolithiasis

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-34-39

*Контакты. E-mail: stoxel@yandex.ru Телефон: 8(950)8106187

$V_{3ж}$ — вязкость желчи, ЖКБ — желчнокаменная болезнь, $ЖК_{ж}$ — желчные кислоты в желчи, ИМТ — индекс массы тела, КА — коэффициент атерогенности, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ОР — относительный риск, $ОХС_{кр}$ — общий холестерин крови, ПН_ж — поверхностное натяжение желчи, ТГ — триглицериды, $УВ_{ж}$ — удельный вес желчи, УЗИ — ультразвуковое исследование, $ХС_{ж}$ — холестерин желчи, ХХК — холатохолестериновый коэффициент

Широкая распространенность, неуклонно растущая заболеваемость, охват наиболее работоспособной части населения, выраженное отрицательное влияние на качество жизни позволяет отнести желчнокаменную болезнь (ЖКБ) к разряду социально значимых и, безусловно, делает ее одной из актуальных проблем клинической гастроэнтерологии.

Однозначного ответа на вопрос о том, что способствует развитию ЖКБ в настоящее время нет. Одни исследователи считают принадлежность к женскому полу ведущим фактором риска холелитиаза. Доказательством этому служит то, что во всем мире ЖКБ значительно чаще встречается у женщин, чем у мужчин [2, 7, 9, 14, 20]. В Удмуртской Республике соотношение женщин и мужчин составляет в среднем 5:1 [3, 4]. По данным аутопсии, камни в ЖП находят у 20% женщин и 8% мужчин, то есть в соотношении 2,5:1 [12]. Другие исследователи сходятся во мнении, что ведущим фактором риска желчного камнеобразования является возраст, поскольку у лиц старше 70 лет заболеваемость ЖКБ увеличивается до 40-50% [1, 14, 19]. При этом механизмы литогенеза в зависимости от пола и возраста остаются еще недостаточно изученными. Развитие данной проблемы с этих позиций позволило бы расширить профилактические возможности при ЖКБ.

Целью работы явилось изучение роли факторов риска в механизмах желчного камнеобразования в зависимости от пола и возраста пациентов.

Материал и методы

Обследовано 210 пациентов с I стадией ЖКБ (классификация ЦНИИГ, 2001) [8], развившейся на фоне гепатобилиарной патологии (функциональные нарушения желчевыводящих путей, хронический некалькулезный холецистит, жировой гепатоз, хронические гепатиты алиментарной этиологии). Обследование больных проводилось на основе информированного добровольного согласия больного согласно приказу № 390н Минздравсоцразвития РФ от 23 апреля 2012 г. (зарегистрирован Минюстом РФ 5 мая 2012 г. под № 24082), с соблюдением этических принципов. Объём исследования был обоснован статистически по частоте выборки с применением формулы Л. Закса.

Наряду с изучением анамнестических и общеклинических данных, использован ряд современных лабораторно-инструментальных исследований. В верификации диагноза учитывались результаты ультра-

звукового исследования гепатобилиарной системы, многофракционного дуоденального зондирования с последующим макроскопическим, микроскопическим, химическим и физическим исследованием желчи. В порциях «В» и «С» желчи определялась суммарная концентрация желчных кислот — $ЖК_{ж}$, холестерина — $ХС_{ж}$ [13], проведено вычисление холатохолестеринового коэффициента (ХХК), являющегося индексом литогенности желчи. Исследование поверхностного натяжения желчи (ПН_ж) и вязкости желчи ($V_{3ж}$) проводилось по методике, разработанной Т.А. Рединовой [17].

Оценка липидного обмена проводилась по содержанию в плазме общего холестерина крови ($ОХС_{кр}$), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ). Уровень $ОХС_{кр}$, ЛПВП, ТГ определяли на анализаторе FP-901(M) фирмы «Labsystems» (Finland). ЛПОНП, ЛПНП рассчитывали по формуле: ЛПОНП=ТГ/2, ЛПНП= $ОХС_{кр}$ -(ЛПОНП+ЛПВП). В соответствии с полученными данными определяли коэффициент атерогенности (КА) по формуле Климова: $КА=ОХС_{кр}$ -ЛПВП/ЛПВП.

В оценке степени накопления жировой массы тела использовался индекс Кетле, применялись стандартные критерии: дефицит массы тела — ИМТ < 20, нормальный вес — ИМТ 20-24,9, избыточный вес — ИМТ 25-29,9, ожирение — ИМТ более 30,0. Относительный риск (ОР) анамнестических факторов риска ЖКБ рассчитывался по формуле: отношение a/n_1 к b/n_2 , где a — частота встречаемости данного фактора среди больных, b — частота встречаемости данного фактора среди лиц контрольной группы, n_1 — число больных, n_2 — число лиц контрольной группы. ОР 1-2 расценивался как умеренный риск, ОР 2,1-5 — как высокий риск, ОР 5,1 и более — как очень высокий риск.

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

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

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

Результаты лабораторно-инструментальных исследований сравнивались с данными контрольной группы, которую составили 50 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 60 лет.

Полученные данные анализировали с помощью программ статистической обработки Excel и Biostat. Данные представлены в виде средних величин (M) с определением их ошибок ($\pm m$). Достоверность оценивали по критерию Стьюдента при нормальном распределении выборки. Разница считается достоверной при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В таблицах 1, 2 представлена возрастная-половая характеристика обследованных больных. Соотношение женщин и мужчин составляет 2,13:1, преобладающий возраст среди пациентов, страдающих ЖКБ — 41-60 лет. Среди обследованных нами больных нормальный вес наблюдался лишь у 24,3%, избыточный вес — у 43,1%, ожирение имело в 30,1% случаев, резко выраженное ожирение — в 2,5%.

При УЗИ желчного пузыря у 72% пациентов обнаружены признаки билиарного сладжа (микролитиаз, замазкообразная желчь), в 75,4% случаев микроскопически в желчи обнаружены кристаллы холестерина и билирубината кальция, что является свидетельством I (предкаменной) стадии ЖКБ.

Показательны проведенные нами исследования химического состава желчи у пациентов различного возраста (табл. 3) и пола (табл. 4). Установлено, что в 100% случаев наблюдалось нарушение биохимического состава желчи. Уменьшение содержания ЖК_ж, являющихся стабилизаторами коллоидного состояния желчи, в последующем приводит к тому, что ХС_ж выпадает в осадок, желчь становится пересыщенной, литогенной, о чем свидетельствует значительное снижение ХХК. Очевидно, что литогенность желчи увеличивается, а значит и возрастает риск желчного камнеобразования у женщин в более старших возрастных группах.

Представляет определенный интерес и то, что у пациентов до 40 лет литогенные свойства желчи обеспечиваются в первую очередь за счет повышения уровня холестерина, у пациентов после 50 лет — в результате снижения желчнокислотного пула, в возрасте от 40 до 50 лет — эти процессы примерно уравновешены (табл. 3). Полученные нами результаты согласуются с литературными данными о том, что в молодом возрасте при склонности к желчному камнеобразованию значительно замедляются процессы метаболизма экзогенного холестерина, у пожилых — уменьшается активность 7-альфа-гидроксилазы — основного фермента синтеза желчных кислот из холестерина [9, 16].

У женщин склонность к желчному камнеобразованию главным образом связана с повышением уровня ХС_ж (табл. 4). Мы согласны с тем, что возможной

Таблица 1. Характеристика контрольной группы по полу и возрасту

Возраст больных	женщины		мужчины		всего	
	абсолютное число	%	абсолютное число	%	абсолютное число	%
До 30 лет	2	6,3	1	5,6	3	6,0
31-40 лет	4	12,5	2	11,2	6	12,0
41-50 лет	13	40,6	6	33,3	19	38,0
51-60 лет	8	25,0	6	33,3	14	28,0
61-70 лет	5	15,6	3	16,6	8	16,0
Всего	32	64,0	18	36,0	50	100

Таблица 2. Характеристика группы наблюдения по полу и возрасту

Возраст больных	женщины		мужчины		всего	
	абсолютное число	%	абсолютное число	%	абсолютное число	%
До 30 лет	7	4,8	6	8,9	13	6,1
31-40 лет	16	11,1	9	13,4	25	11,9
41-50 лет	56	39,1	21	31,3	77	36,6
51-60 лет	43	30,0	18	26,8	61	29,0
61-70 лет	21	14,6	13	19,4	34	16,1
Всего	143	68,0	67	32,0	210	100

причиной метаболических нарушений, ведущих к дестабилизации биохимического состава желчи пациентов женского пола, может быть повышение уровня эстрогенов крови, стимулирующих печеночные рецепторы к липопротеину и усиливающих всасывание холестерина в кишечнике и его секрецию в желчь [6, 9, 19].

Немногочислены литературные источники, посвященные изучению физических свойств желчи [5, 15, 18, 21]. Нами физико-коллоидные свойства желчи, в соответствии с поставленной целью, определялись в зависимости от возраста и пола (табл. 3, 4). Результаты проведенных исследований согласуются с представленными в литературе: в обеих порциях желчи наблюдалось достоверное повышение уровня ВЗ_ж, ПН_ж, УВ_ж. Сгущение желчи и повышение ее вязкости снижает растворимость в ней различных компонентов, в частности обеспечивает осаждение кристаллов холестерина, способствует агрегации и нуклеации желчи. Литогенные свойства желчи, определяемые ее физическими характеристиками, возрастают у лиц женского пола в более старших возрастных группах.

Еще более подчеркивается значимость такого фактора риска как возраст при изучении липидного спектра крови (табл. 5). Как следует из таблицы, с увеличением возраста пациентов усугубляются нарушения

Таблица 3. Показатели физико-химического состава желчи при ЖКБ в зависимости от возраста

Показатели	Контрольная группа (n=50)	Возраст пациентов				
		до 30 лет (n=14)	31-40 лет (n=42)	41-50 лет (n=61)	51-60 лет (n=69)	старше 60 лет (n=24)
ХС_ж (ммоль/л):						
Порция «В»	7,56±0,07	21,82±4,64*	27,76±2,44*	29,96±2,45*	15,47±2,31*	14,36±2,45*
Порция «С»	3,63±0,06	10,78±1,05*	14,99±2,16*	14,87±1,33*	9,42±2,15*	8,41±1,54*
ЖК_ж (ммоль/л):						
Порция «В»	54,33±0,14	50,18±3,92*	49,35±2,47*	48,93±2,67*	37,42±3,15*	34,02±1,34*
Порция «С»	20,76±0,20	18,45±1,32*	18,01±2,23	17,37±2,31	11,09±1,34*	10,43±2,01*
ХХК (ед):						
Порция «В»	7,15±0,07	2,29±0,02*	2,77±0,04*	1,63±0,07*	2,44±0,02*	2,36±0,07*
Порция «С»	6,14±0,10	1,71±0,01*	1,45±0,04*	1,16±0,07*	1,17±0,02*	1,24±0,07*
УВ_ж (ед):						
Порция «В»	1019,70±0,32	1023,00±2,45	1027,00±1,34*	1030,00±2,15*	1034,00±1,98*	1036,00±2,03*
Порция «С»	1010,22±0,18	1010,00±2,14	1013,00±2,17	1016,00±1,34*	1020,00±1,49*	1023,00±2,0*
ВЗ_ж (ед):						
Порция «В»	2,74±0,20	3,11±1,04	3,78±0,29*	4,15±0,3*	4,37±0,7*	4,41±0,56*
Порция «С»	2,52±0,02	2,71±1,41	3,22±0,03*	3,81±0,19*	4,03±0,6*	4,23±0,8*
ПН_ж мкН/м):						
Порция «В»	22,31±0,15	22,04±1,98	22,95±2,15	24,16±2,03	26,03±1,48*	28,34±1,16*
Порция «С»	22,05±0,14	24,02±1,34	24,99±1,19*	25,96±1,19*	27,18±1,95*	28,04±2,41*

Примечание: n — число наблюдений; * — достоверность по отношению к уровню контрольной группы (p<0,05)

Таблица 4. Показатели физико-химического состава желчи у мужчин и женщин при ЖКБ

Показатели	Контрольная группа (n=50)	Мужчины (n=74)	ρ	Женщины (n=136)	ρ
ХС_ж (ммоль/л):					
Порция «В»	7,56±0,07	17,86±2,46	<0,05	35,45±1,97	<0,05
Порция «С»	3,63±0,06	9,58±2,08	<0,05	16,56±1,19	<0,05
ЖК_ж (ммоль/л):					
Порция «В»	54,33±0,14	50,21±1,85	<0,05	52,68±2,71	>0,05
Порция «С»	20,76±0,20	18,41±0,64	<0,05	18,34±1,13	<0,05
ХХК (ед):					
Порция «В»	7,15±0,07	2,81±0,87	<0,05	1,48±0,37	<0,05
Порция «С»	6,14±0,10	1,92±0,078	<0,05	1,10±0,04	<0,05
УВ_ж (ед)					
Порция «В»	1019,70±0,32	1024,00±2,26	>0,05	1037,00±2,19	<0,05
Порция «С»	1010,22±0,18	1012,00±0,99	>0,05	1019,00±1,34	<0,05
ВЗ_ж (ед)					
Порция «В»	2,74±0,20	4,10±0,25	<0,05	4,87±0,56	<0,05
Порция «С»	2,52±0,02	3,02±0,14	<0,05	3,98±0,24	<0,05
ПН_ж (мкН/м)					
Порция «В»	22,31±0,15	22,99±0,6	>0,05	27,75±1,76	<0,05
Порция «С»	22,05±0,14	24,08±0,8	<0,05	27,13±2,18	<0,05

Примечание: n — число наблюдений; ρ — достоверность по отношению к уровню контрольной группы

Таблица 5. Показатели липидного обмена у пациентов ЖКБ в зависимости от возраста

Показатели	Контрольная группа (n=50)	Пациенты до 40 лет (n=56)	ρ	Пациенты 41-60 лет (n=130)	ρ	Пациенты старше 60 лет (n=24)	ρ
ОХС_{кр} (ммоль/л)	5,22±0,07	5,46±0,08	<0,05	6,95±0,32	<0,05	7,34±1,33	<0,05
ЛПОНП (ммоль/л)	0,40±0,003	0,87±0,02	<0,05	1,33±0,06	<0,05	1,98±0,07	<0,05
ЛПНП (ммоль/л)	3,34±0,07	3,86±0,08	<0,05	4,15±0,06	<0,05	5,02±0,08	<0,05
ЛПВН (ммоль/л)	1,38±0,01	0,91±0,09	<0,05	0,78±0,03	<0,05	0,67±0,05	<0,05
ТГ (г/л)	0,83±0,02	1,83±0,11	<0,05	2,45±0,23	<0,05	2,97±0,3	<0,05
КА (ед)	2,62±0,04	6,37±1,23	<0,05	8,18±1,45	<0,05	9,15±0,98	<0,05

Примечание: n — число наблюдений; ρ — достоверность по отношению к уровню контрольной группы.

липидного обмена в сторону уменьшения ЛПВП и увеличения ЛПОНП, ЛПНП и ТГ, при этом уровень ОХС_{кр} практически не изменяется.

Установленная положительная корреляция (табл. 6) между ЛПВП и индексом литогенности желчи, отрицательная — между ЛПНП, ТГ, КА и индексом литогенности желчи, свидетельствует в пользу сопряженности процессов камнеобразования и липидного обмена.

С нарушением липидного обмена связывают и изменение массы тела [2, 4, 9]. В этой связи важно было определение физико-химических свойств желчи у пациентов с различным ИМТ (табл. 7). Усугубление литогенных свойств желчи при увеличении массы тела наблюдается прежде всего за счет повышения уровня ХС_ж, что, возможно, объясняется повышением синтеза холестерина в печени и экскреции его в желчь. В свою очередь, имеющееся количество желчных кислот оказывается недостаточным для образования такого количества мицелл, которое необходимо для удержания холестерина в растворенном состоянии.

Таблица 6. Корреляция между индексами литогенности желчи и некоторыми показателями липидного спектра крови

	ХХК В	ХХК С
ЛПВП	r = 0,54	r = 0,39
ЛПНП	r = -0,05	r = -0,07
ТГ	r = -0,39	r = -0,34
КА	r = -0,39	r = -0,32

Примечание: r -- коэффициент корреляции.

Таблица 7. Показатели химического состава желчи у пациентов ЖКБ с различным ИМТ

Показатели	Контрольная группа (n=50)	ИМТ 23,2±1,6 (n=65)	р	ИМТ 26,4±2,1 (n=121)	р	ИМТ 36,7±2,3 (n=24)	р
ХС_ж (ммоль/л):							
Порция «В»	7,56±0,07	18,46±3,8	<0,05	25,96±2,14	<0,05	34,43±3,15	<0,05
Порция «С»	3,63±0,06	12,4±1,3	<0,05	15,12±1,22	<0,05	16,77±2,76	<0,05
ЖК_ж (ммоль/л):							
Порция «В»	54,33±0,14	50,15±3,2	<0,05	48,87±3,41	<0,05	47,82±4,60	<0,05
Порция «С»	20,76±0,20	18,4±2,31	<0,05	17,8±2,44	<0,05	16,74±1,95	<0,05
ХХК (ед):							
Порция «В»	7,15±0,07	2,57±0,5	<0,05	2,23±0,14	<0,05	1,98±0,11	<0,05
Порция «С»	6,14±0,10	2,13±0,13	<0,05	1,96±0,87	<0,05	1,61±0,30	<0,05
УВ_ж (ед):							
Порция «В»	1019,70±0,32	1024,00±2,26	>0,05	1037,00±2,19	<0,05	1040,00±2,75	<0,05
Порция «С»	1010,22±0,18	1012,00±0,99	>0,05	1019,00±1,34	<0,05	1022,00±1,54	<0,05
ВЗ_ж (ед):							
Порция «В»	2,74±0,20	4,10±0,25	<0,05	4,87±0,56	<0,05	5,13±0,8	<0,05
Порция «С»	2,52±0,02	3,02±0,14	<0,05	3,98±0,24	<0,05	4,19±0,13	<0,05
ПН_ж (мкН/м):							
Порция «В»	22,31±0,15	22,99±2,26	>0,05	27,75±1,76	<0,05	30,18±2,48	<0,05
Порция «С»	22,05±0,14	24,08±2,18	>0,05	27,13±2,18	<0,05	29,15±1,95	<0,05

Примечание: n — число наблюдений; р — достоверность по отношению к уровню контрольной группы.

Заключение

Результаты нашей работы подтверждают необходимость обследования всех пациентов с гепатобилиарной патологией с целью выявления ЖКБ на ранних стадиях. В качестве скрининговых методов, помимо УЗИ, следует более широко использовать многофракционное дуоденальное зондирование с последующим исследованием физико-химического состава пузырной и печеночной фракций желчи, изучение всего липидного спектра крови.

В структуре факторов риска желчного камнеобразования имеются возрастные и половые отличия. Высокие значения ОР для желчного камнеобразования имеют женский пол — 3,16, зрелый и пожилой возраст (старше 50 лет) — 3,67. У молодых женщин желчное камнеобразование преимущественно связано с повышением уровня холестерина желчи, в возрасте старше 50 лет — со снижением желчнокислотного пула, повышением вязкости и поверхностного натяжения желчи.

Наиболее значимые факторы риска холецистолитиаза также имеют гендерные особенности: если у женщин это множественные беременности и (или) роды (более 3) — ОР 4,62, избыточная масса тела (ИМТ более 26) — ОР 4,57 и несоблюдение принципов рационального питания (нарушение режима питания, переизбыток или голодание, употребление в большом количестве животных жиров) — ОР 3,94, то у мужчин это гиподинамия — ОР 4,25, увеличение КА — ОР 3,87 и отягощенная по ЖКБ наследственность — ОР 2,05.

Полученные данные могут быть использованы в организации диспансерной работы с больными гепатобилиарной патологией и в оптимизации первичной профилактики желчного камнеобразования.

А

Список литературы:

1. Быков М.И., Быков И.М., Ладутько А.А. Особенности изменения фосфолипидного спектра желчи у больных желчнокаменной болезнью. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2009; 1 (33: материалы Четырнадцатой Российской конференции «Гепатология сегодня» 16-18 марта 2009 г., Москва): 58.
2. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А. Опыт консервативного лечения пациентов с желчнокаменной болезнью. Ижевск. 2011; 144 с.
3. Вахрушев Я.М., Горбунов А.Ю. Заболеваемость холелитиазом в Удмуртской Республике. Ижевск. 2013; 132 с.
4. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А., Горбунов А.Ю. Желчнокаменная болезнь (эпидемиология, ранняя диагностика, диспансеризация). Ижевск. 2014; 132 с.
5. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А., Сучкова Е.В., Пенкина И.А. Значение исследования физико-химических свойств желчи в ранней диагностике желчнокаменной болезни. Архивъ внутренней медицины. 2014; 6: 48-51.
6. Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей. М.: Атмосфера. 2006; 415 с.
7. Немцов Л.М. и др. Исследование показателей нейругуморальной регуляции у больных с билиарными дискинезиями. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2001; XI (5: прил. № 15: материалы Седьмой Российской Гастроэнтерологической Недели, 29 октября-2 ноября 2001 г., Москва): 95.
8. Ильченко А.А. Классификация желчнокаменной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2002; 1: 131.
9. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. Руководство для врачей. Москва: МИА, 2011; 880 с.

10. Колесова Т.А. Анализ факторов риска развития ЖКБ. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008; XVIII (5: прил. № 32: материалы четырнадцатой Российской Гастроэнтерологической Недели, 6-8 октября 2008 г, Москва): 119.
11. Кузин М.И. Хирургические болезни. М.: Медицина. 2002; 784 с.
12. МакФи М.С., Гринбергер Н.Д. Болезни желчного пузыря и желчных протоков. Внутренние болезни. М.: Медицина, 1996; 7: 281-313.
13. Мирошниченко В.П., Громашевская Л.Л., Касаткина М.Г., Козачек Г.А. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи. Лаб. Дело. 1978; 3: 149-153.
14. Никитин Ю.П., Григорьева И.Н. Женские половые гормоны и некоторые другие факторы в патогенезе желчно-каменной болезни. Терапевтический архив. 2005; 2: 89-92.
15. Парфенов В.Г., Кузнецов В.В. Особенности физико-химических свойств желчи при ЖКБ. Гастробюллетень. 2001; 2-3 — материалы (тезисы докладов) 3-го Российского научного форума «Санкт-Петербург — Гастро-2001»: 64.
16. Петухов В.А. Желчнокаменная болезнь и синдром нарушенного пищеварения. М.: Веди. 2003; 125 с.
17. Рединова Т.Л. Кариес зубов. Ижевск. 2009; 96 с.
18. Хохлачева Н.А., Сучкова Е.В., Вахрушев Я.М. Пути повышения эффективности диспансеризации больных ранней стадией желчнокаменной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013; 6: 15-20.
19. Kuroda N. et al. An asian variant of intravascular lymphoma: unique clinical and pathological manifestation in the gallbladder. APMIS. 2007; 115 (4): 371-375.
20. Tsai C. et al. Long-term intake of trans-fatty acids and risk gallstones diseases in man. Arch. Intern. Med. 2005; 165: 1011-1015.
21. Hu J.B. et al. Port site and distant metastases of gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy diagnosed by positron emission tomography. World J. Gastroenterol. 2008; 14 (41): 6428-6431.

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

Причины внутрипеченочного холестаза у взрослых

Гепатоцеллюлярный холестаз	Холангиоцеллюлярный холестаз
сепсис, эндотоксемия вирусные гепатиты алкогольный и неалкогольный стеатогепатит лекарственный холестаз, холестаз на фоне парентерального питания генетические нарушения — доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, дефицит АВСВ4 (гена, кодирующего каннинулярную экспортную помпу фосфолипидов), внутрипеченочный холестаз беременных, эритропоэтическая протопорфирия злокачественные инфильтративные заболевания — гематологические заболевания, метастазы опухоли доброкачественные инфильтративные заболевания — амилоидоз, саркоидный гепатит и другие гранулематозы, болезни накопления паранеопластические синдромы — лимфогранулематоз, рак почки порок развития желчных протоков — врожденный печеночный фиброз узловая регенеративная гиперплазия сосудистые заболевания — синдром Бадда-Киари, веноокклюзионная болезнь, застойная печень цирроз любой этиологии	первичный билиарный цирроз (АМА+/АМА-) первичный склерозирующий холангит перекрестные синдромы ПБЦ/АИГ и ПСХ/АИГ IgG4-ассоциированный холангит идиопатическая дуктопения взрослых порок развития желчных протоков — билиарная гамартома, синдром Кароли муковисцидоз лекарственная хоангиопатия болезнь «трансплантат против хозяина» вторичный склерозирующий холангит, например на фоне холангиолитиаза, ишемическая холангиопатия (наследственная геморрагическая телеангиоэктазия, узелковый полиартериит и другие васкулиты), инфекционный холангит при ВИЧ-инфекции и других формах иммуносупрессии

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза
 В.Т. Ивашкин, Е.Н. Широкова, М.В. Маевская и др.
 РЖГГК 2015;2:41-57

**Е.С. Лапина¹, М.М. Батюшин², Р.А. Беловолова³, И.В. Сарвилина⁴,
В.Н. Поганева⁵**

¹Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней № 1, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

²Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней № 2, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

³Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательский институт клинической иммунологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

⁴Медицинский центр «Новомедицина», г. Ростов-на-Дону, Россия

⁵Муниципальное бюджетное учреждение Здравоохранения Клинико-диагностический центр «Здоровье», г. Ростов-на-Дону, Россия

ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ ЭРИТРОПОЭЗА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 5Д СТАДИИ

E.S. Lapina¹, M.M. Batjushin², R.A. Belovolova³, I.V. Sarvilina⁴, V.N. Poganeva⁵

¹Rostov State Medical University, department of internal disease № 1, Rostov-on-Don, Russia

²Rostov State Medical University, department of internal disease № 2, Rostov-on-Don, Russia

³Rostov State Medical University, Research Institute of Clinical Immunology, Rostov-on-Don, Russia

⁴Medical center «Novomeditina», Rostov-on-Don, Russia

⁵Clinical and diagnostic center «Zdorovie», Rostov-on-Don, Russia

FEATURES OF REGULATION OF ERYTHROPOIESIS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE 5D

Резюме

Цель исследования: изучение особенностей цитокинового профиля у пациентов с хронической болезнью почек, получающих терапию программным гемодиализом. Материалы и методы: в исследование были включены 100 пациентов в возрасте 53,4±15,8 года с хронической болезнью почек 5Д стадии, получавших лечение программным гемодиализом. Всем больным был проведен подробный опрос для уточнения клинико-anamnestических данных, особенностей фармакотерапии, объективный осмотр, а также комплексное лабораторное исследование, включавшее гемограмму, биохимический анализ крови с определением параметров азотовыделительной функции почек, белкового, электролитного, минерального и обмена железа, определение уровня интерлейкина-3 и интерлейкина-6. Результаты: анемия была выявлена у 89% пациентов, носила нормохромный нормоцитарный характер с элементами анизоцитоза. При этом наиболее тяжелая анемия ассоциирована с более низкой дозой эритропоэтина и препарата железа, применявшихся в течение последнего месяца. Уровень интерлейкина-3 в среднем составил 32,8±8,3 пг/мл, минимум — 15 пг/мл, максимум 56 пг/мл, что превышало референсные пределы. При сопоставлении уровня интерлейкина-3 и дозы эритропоэтина отмечается разнонаправленность этих показателей у пациентов с анемией различной степени тяжести. Установлена корреляция между уровнем интерлейкина-3 и флюктуацией дозы эритропоэтина в течение последнего года ($r=0,54$; $p=0,01$) у пациентов с легкой анемией, у больных с тяжелой анемией — с уровнем растворимых рецепторов трансферрина ($r=0,84$; $p=0,04$). Значение интерлейкина-6 также превышало референсные значения и составило 64,6±8,7 пг/мл, минимально — 36,0 пг/мл, максимально — 86,0 пг/мл. У пациентов с высоким риском системного воспаления по шкале Glasgow Prognostic Score отмечался более низкий уровень интерлейкина-6. Выводы: выявлена повышенная концентрация интерлейкина-3 и интерлейкина-6 у всех пациентов с хронической болезнью почек

*Контакты. E-mail: batjushin-m@rambler.ru. Телефон: (863) 201-44-23

5Д стадии, получающих терапию гемодиализом. Показано обратное соотношение уровня интерлейкина-3 и дозы препаратов эритропоэтина в зависимости от степени тяжести анемии. Для интерлейкина-6 установлено, что высокий риск системного воспаления ассоциирован с более низкой концентрацией данного цитокина, что не позволяет применять его как универсальный маркер воспалительного процесса у пациентов с хронической болезнью почек, получающих программный гемодиализ.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, анемия, интерлейкин-3, интерлейкин-6, эритропоэтин

Abstract

The aim: to study features of the cytokine profile in patients with chronic kidney disease receiving treatment by programmed hemodialysis. Materials and methods: the study included 100 patients aged $53,4 \pm 15,8$ years with chronic kidney disease stage 5D, receiving hemodialysis. All patients were performed a detailed interview to clarify the clinical and anamnestic data, features of pharmacotherapy, physical examination, and complex laboratory research, which included hemogram, biochemical analysis of blood to definition of parameters of kidney function, protein, electrolytes, minerals and iron metabolism, determining the level of interleukin-3 and interleukin-6. Results: anemia was found in 89% of patients, had a normocytic normochromic character with elements of anisocytosis. The most severe anemia was associated with a lower dose of erythropoietin and iron, used in the last month. Interleukin-3 averaged $32,8 \pm 8,3$ pg / ml, minimum 15 pg / ml, maximum 56 pg / ml, which exceeded reference limits. When comparing the levels of interleukin-3 and erythropoietin dose differing vectors of these parameters in patients with anemia of varying severity were indicated. The correlations between the level of interleukin-3 and the fluctuation of the dose of erythropoietin in the last year ($r = 0,54$; $p = 0,01$) in patients with mild anemia, and the level of soluble transferrin receptor ($r = 0,84$; $p = 0,04$) in patients with severe anemia were found. The level of interleukin-6 was also higher than the reference values and amounted to $64,6 \pm 8,7$ pg / ml, the lowest — 36,0 pg / ml, the most — 86,0 pg / ml. The patients with a high risk of systemic inflammation on the scale of Glasgow Prognostic Score had lower levels of interleukin-6. Conclusions: high levels of interleukin-3 and interleukin-6 were revealed in all patients identified. Inverse relationship of interleukin-3 and dose of erythropoietin in depend of severity of anemia was shown. The high risk of systemic inflammation associated with a lower concentration of interleukin-6, which does not allow its use as a universal marker of inflammation in patients with chronic kidney disease receiving hemodialysis.

Key words: chronic kidney disease, anemia, interleukin-3, interleukin-6, erythropoietin

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-40-44

ГД — гемодиализ, ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ИЛ-3 — интерлейкин-3, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ХБП — хроническая болезнь почек

Введение

Согласно современным эпидемиологическим данным распространенность хронической болезни почек (ХБП), в том числе ее терминальной стадии, неуклонно возрастает. Проявления почечной дисфункции наблюдаются у каждого десятого в популяции, хотя по результатам ряда клинических исследований этот показатель выше (PREVEND — 17,6%, NHANES — 15% и т.д.) [4]. Одним из наиболее часто встречающихся осложнений ХБП является анемия, которая отмечается у 47% пациентов, при этом ее частота варьирует в зависимости от стадии ХБП: от 5% при 1 стадии до 80% при 5 стадии [7, 8]. Среди многочисленных причин развития анемии при ХБП ведущая роль принадлежит дефициту поздно действующего линейно специфического ростового фактора — эритропоэтина [3, 5]. Однако эритропоэз представляет собой сложную систему взаимодействия регуляторных механизмов, обеспечивающих поддержание баланса образования и деструкции эритроцитов. Наряду с эритропоэтином к ключевым факторам роста клеток эритроидного ряда относят интерлейкин-3 (ИЛ-3), фактор стволовых клеток, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), интерлейкин-6 (ИЛ-6) [4, 6]. Интерес представляет ИЛ-3, который проявляет синергизм по отношению к эритропоэтину и ГМ-КСФ. В немногочисленных исследованиях показано, что терапия эритропоэтином у пациентов с ХБП повышает чувствительность к ИЛ-3 и приводит к увели-

чению числа клеток-предшественниц эритропоэза. При этом ряд авторов указывает, что плохой ответ на эритропоэз-стимулирующую терапию ассоциирован с более низкой концентрацией ИЛ-3 [11]. ИЛ-6, который, с одной стороны, усиливает пролиферацию дремлющих примитивных предшественников, в том числе путем усиления ИЛ-3-зависимой пролиферации стволовой кроветворной клетки, с другой — является провоспалительным цитокином, обеспечивающим, в том числе, стимуляцию синтеза отрицательного регулятора обмена железа — гепсидина, что, в свою очередь, является одной из причин резистентности к терапии эритропоэтинами [9].

Отсюда, целью нашего исследования было изучение особенностей цитокинового профиля у пациентов с хронической болезнью почек, получающих терапию программным гемодиализом (ГД).

Материалы и методы

В исследование были включены 100 пациентов в возрасте $53,4 \pm 15,8$ года с ХБП 5Д стадии, получавших лечение программным ГД. Процедура ГД осуществлялась на аппаратах B Braun Dialogue Plus, Германия, с использованием бикарбонатной буферной диализной жидкости и полисульфоновых высокопоточных диализных мембран с площадью поверхности от 1,5 до 2,3 м² в следующем режиме: 3 раза в неделю по 4,5 часа.

Протокол исследования одобрен локальным независимым этическим комитетом ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

У больных уточнялись анамнестические данные: характер жалоб, анамнез заболевания, приведшего к развитию ХБП, длительность анемии и ее клинические проявления, длительность гемодиализа и его переносимость, наличие сопутствующих заболеваний, детализировалась информация о проводимой фармакотерапии. Пациентам выполнялось стандартное физикальное обследование, а также проведены следующие лабораторные исследования: гемограмма с подсчетом эритроцитарных индексов, биохимический анализ крови с определением параметров азотовыделительной функции почек, белкового, электролитного, минерального и обмена железа, определение уровня ИЛ-3 и ИЛ-6. Последние определялись методом количественного иммуноферментного анализа на основе системы для мультиплексного анализа Luminex MAGPIX (США) с использованием наборов реактивов Interleukin-3 и Interleukin-6 (eBioscience (Bender Med-Systems), Австрия), референсные значения менее 7 пг/мл.

Статистический анализ выполнялся с помощью программ Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft Corp., США) и «STATISTICA 7.0» (StatSoft Inc., США). При описании признаков данные представляли в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение. Для определения типа распределения данных применяли критерий Шапиро — Уилка, при значениях $p > 0,05$ распределение признака считали нормальным. При нормальном распределении выборки для сравнения двух независимых величин использовали критерий Стьюдента, а при отличии от нормального — критерии Манна — Уитни и χ^2 . При проведении сравнения более чем двух независимых групп применяли методы дисперсионного анализа: для нормального распределения — параметрический дисперсионный анализ ANOVA, при распределении, отличном от нормального, — анализ Крускала — Уоллиса. Корреляционный анализ при нормальном распределении выборки осуществлялся с помощью коэффициента Пирсона, при ненормальном — коэффициента Спирмена. Полученные результаты принимали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди обследованных пациентов были 51 женщина и 49 мужчин, средний возраст которых составил $55,4 \pm 16,9$ лет и $51,5 \pm 14,6$ год соответственно. Ос-

новные клинико-анамнестические данные, характеризующие выборку больных, представлены в таблице 1.

Анемия была выявлена у 89% пациентов, что сопоставимо с данными эпидемиологических исследований, носила нормохромный нормоцитарный характер с элементами анизоцитоза: средний объем эритроцита $94,1 \pm 5,6$ фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците $30,8 \pm 1,9$ пг, средняя концентрация гемоглобина в эритроците $328,3 \pm 10,5$ пг, ширина распределения эритроцитов $17,4 \pm 2,2$ %.

Несмотря на то, что в рекомендациях KDIGO (2012) не рассматривается ранжирование анемии при ХБП по степени тяжести [2], нами выполнено подобное разделение, так как выраженность анемии является предиктором сердечно-сосудистых осложнений и определяет качество жизни пациента [11, 13]. Степень анемического синдрома верифицировали по содержанию гемоглобина: уровень гемоглобина более 115 г/л для женщин, 135 г/л для мужчин и 120 г/л для лиц старше 70 лет соответствовал норме [5], менее указанных значений, но более 90 г/л — 1 степени (легкая), 70-90 г/л — 2 степени (средней тяжести), менее 70 г/л — 3 степени анемии (тяжелая). Распределение по степени тяжести анемии было следующим: анемия 1 степени выявлена у 63 больных ($105,6 \pm 10,7$ г/л), 2 — у 22 ($81,0 \pm 5,8$ г/л), 3 — у 6 пациентов ($58,2 \pm 10,1$ г/л), нормальный уровень гемоглобина определялся у 9 пациентов ($136,3 \pm 19,0$ г/л).

Терапия эритропоэтинами осуществлялась 92% пациентов, при этом применялись эритропоэтин- α

Таблица 1. Характеристика исследуемых пациентов

Анамнез заболевания	
Стаж заболевания, лет	$13,7 \pm 10,8$
Длительность анемии, лет	$2,0 \pm 1,8$
Длительность ГД, недель	$20,1 \pm 21,9$
Антропометрические данные	
Рост, см	$169,0 \pm 9,3$
Сухой вес, кг	$75,0 \pm 17,1$
ИМТ, кг/м ²	$26,2 \pm 4,9$
Остаточная функция почек	
Креатинин, мкмоль/л	$759,2 \pm 276,2$
Мочевина, ммоль/л	$19,1 \pm 6,3$
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин	$6,7 \pm 3,7$
Объем суточного диуреза, мл	$782,0 \pm 593,0$
Параметры гемодиализа	
Kt/v	$1,41 \pm 0,08$
Скорость потока крови, мл/мин	$304,4 \pm 33,6$
Скорость потока диализата, мл/мин	$491,5 \pm 42,3$
Ультрафильтрация, л	$2459,6 \pm 2348,6$

и β в виде внутривенных инъекций. Препараты железа использовались в парентеральной форме — железа (III) гидроксид сахарозный комплекс — у 91% больных. Дозы препаратов соответствовали рекомендуемым для стартовой терапии, но не превышали порога для резистентной анемии. Зависимость доз антианемических средств от степени снижения уровня гемоглобина представлены на рисунке 1.

Учитывая полученные данные, можно говорить о том, что наиболее тяжелая анемия ассоциирована с более низкой дозой эритропоэтина и препарата железа, применявшихся в течение последнего месяца. Обращает на себя внимание, что наибольшая доза эритропоэтина наблюдалась в группе больных с анемией средней степени тяжести, что может быть связано с усилением антианемической терапии у данной категории пациентов.

Уровень ИЛ-3 в среднем составил $32,8 \pm 8,3$ пг/мл, минимум — 15 пг/мл, максимум 56 пг/мл, что превышает референсные пределы и говорит об активации цитокинового каскада. Значения ИЛ-3 в зависимости от степени тяжести анемии представлены на ри-

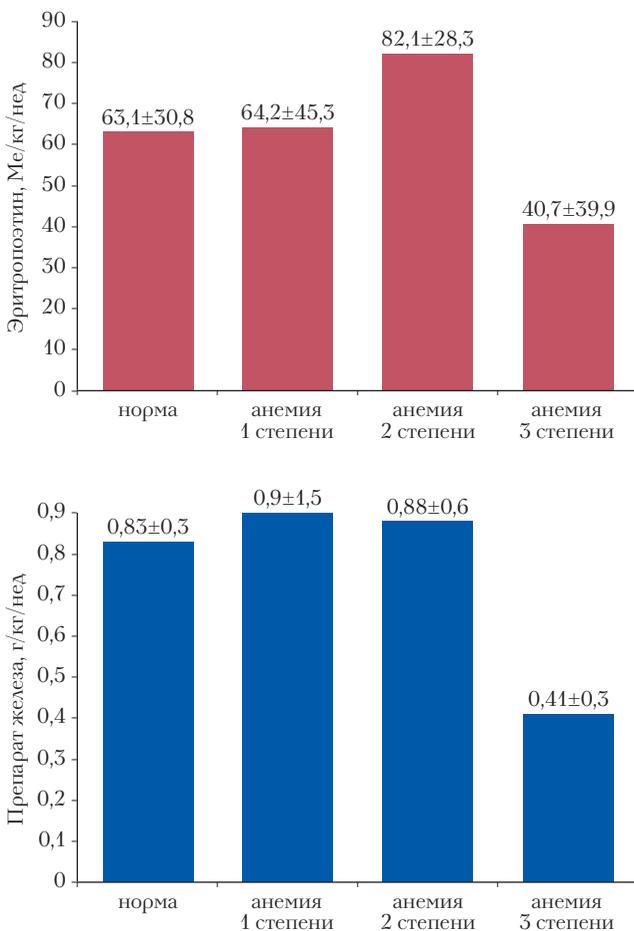


Рисунок 1. Дозы антианемических препаратов в зависимости от степени тяжести анемии, $p > 0,05$.

сунке 2, при этом различия в группах были статистически значимыми ($p = 0,001$).

Обращает на себя внимание, что по мере утяжеления анемии отмечается снижение уровня ИЛ-3 с последующим формированием пика у пациентов с анемией 3 степени. При сопоставлении уровня ИЛ-3 и дозы эритропоэтина отмечается разнонаправленность этих показателей у пациентов с анемией различной степени тяжести. При этом тяжелая анемия характеризовалась более низкими значениями применяемых антианемических препаратов, но уровень ИЛ-3, наоборот, имел наибольшее значение, что, вероятно, обусловлено повышением концентрации ИЛ-3 вследствие снижения чувствительности к нему клеток-предшественников эритропоэза в условиях дефицита эритропоэтина.

Особенности взаимосвязи ИЛ-3 с другими клинико-лабораторными показателями в группах были следующие: у пациентов с анемией 1 степени уровень ИЛ-3 возрастал с увеличением флюктуации дозы эритропоэтина в течение последнего года ($r = 0,54$; $p = 0,01$), у больных с тяжелой анемией — с повышением уровня растворимых рецепторов трансферрина ($r = 0,84$; $p = 0,04$). Подобная связь с флюктуацией дозы эритропоэтина может говорить о том, что более выраженные колебания доз применяемых эритропоэз-стимулирующих препаратов приводят к дополнительному увеличению синтеза ростового фактора ИЛ-3 с целью стимуляции красного ростка кроветворения. Корреляция ИЛ-3 с уровнем растворимых рецепторов трансферрина, вероятно, обусловлена изменением этих показателей на фоне проводимой терапии препаратами эритропоэтина.

Значение ИЛ-6 также превышало референсные значения и составило $64,6 \pm 8,7$ пг/мл, минималь-

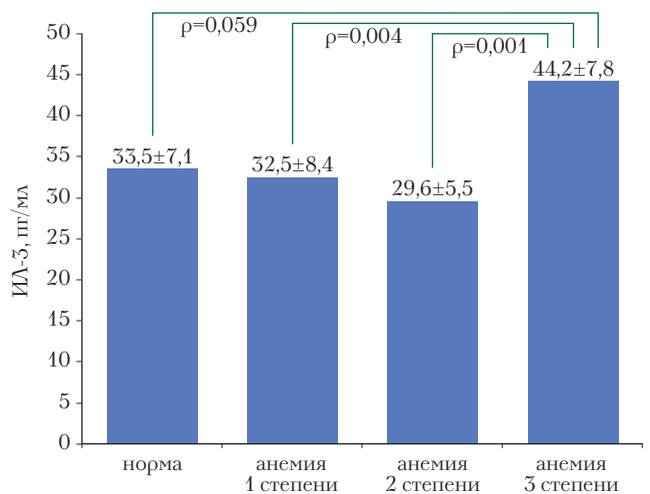


Рисунок 2. Уровень ИЛ-3 в группах пациентов в зависимости от степени тяжести анемии

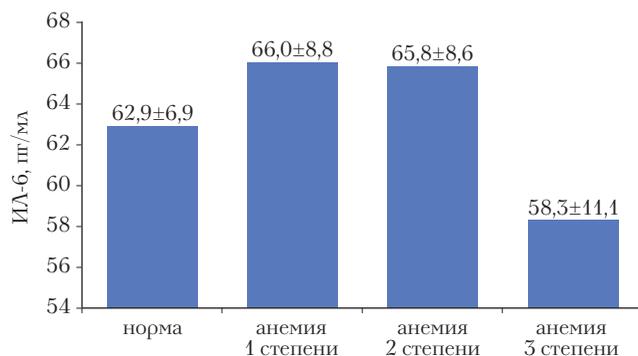


Рисунок 3. Уровень ИЛ-6 в группах пациентов в зависимости от степени тяжести анемии, $p > 0,05$.

Таблица 2. Уровень ИЛ-6 в зависимости от значения уровня системного воспаления по шкале GPS

	Шкала GPS, баллы		
	0	1	2
ИЛ-6, пг/мл	66,0 ± 9,2	62,4 ± 8,4	60,6 ± 5,3

Примечание. $\chi^2 = 6,4$, $p = 0,04$; Н-тест = 6,5, $p = 0,04$

но — 36,0 пг/мл, максимально — 86,0 пг/мл. В зависимости от степени тяжести анемии статистически значимых различий в группах выявлено не было ($p > 0,05$) (рис. 3).

При оценке риска системного воспаления по шкале Glasgow Prognostic Score (GPS) [40] были получены следующие данные: 0 баллов — у 63%, 1 балл — у 32%, 2 балла — у 5% пациентов, что, соответственно, позволило говорить о высоком риске системного воспаления только у 5% больных, низким — 95%. При этом уровень ИЛ-6 в зависимости от значения показателя GPS статистически значимо варьировал (табл. 2).

Представляет интерес то обстоятельство, что у пациентов с высоким риском системного воспаления отмечался более низкий уровень ИЛ-6, что говорит о роли ИЛ-6 не только как воспалительного маркера, но и как о цитокине, принимающем участие в других процессах регуляции гомеостаза.

Выводы

У всех обследованных пациентов с ХБП 5Д стадии выявлено повышение уровня цитокинов ИЛ-3 и ИЛ-6. При этом отмечена тенденция к снижению концентрации ИЛ-3 на фоне терапии более высокими дозами эритропоэтинов, что, возможно, позволит использовать данный показатель как маркер ответа на терапию эритропоэтинами. Для ИЛ-6 установлено, что высокий риск системного воспаления ассоциирован с более низкой концентрацией данного

цитокина, что не позволяет применять его как универсальный маркер воспалительного процесса у пациентов с ХБП, получающих программный ГД.

Ⓐ

Список литературы:

1. Гематология. Национальное руководство под редакцией проф. О.А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 776 с.
2. Клинические практические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек 2012 URL: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/Anemia%20Gl%20%20Full%20Russian%20Translation.pdf (дата обращения: 13.01.2016).
3. Милованов Ю.С., Милованова Л.Ю., Козловская Л.В. Нефрогенная анемия: патогенез, прогностическое значение, принципы лечения. Клиническая нефрология. 2010; 6: 7-18.
4. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению URL: <http://nonr.ru/wpcontent/uploads/2013/11/%D0%A0%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8.pdf> (дата обращения: 13.01.2016).
5. Обновленные Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек в редакции 2014 года URL: <http://nonr.ru/wpcontent/uploads/2013/11/%D0%9D%D0%B0%D1%86%D0%A0%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%90%D0%BD%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D1%8F-2014.pdf> (дата обращения: 13.01.2016).
6. Руководство по гематологии. 3-е изд., перераб. и доп.: в 3 т. Т 1 под ред. акад. А.И. Воробьева. М.: Изд-во «Ньюдиамед», 2002; 280 с. с ил.
7. Chronic kidney disease: managing anaemia. NICE Guideline, 2015, June URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng8/resources/chronic-kidney-disease-managing-anaemia-51046844101> (дата обращения: 13.01.2016).
8. Coresh J., Astor B.C., Greene T. et al. Prevalence of chronic kidney disease and decrease kidney function in adult. Am. J. Kidney Dis. 2003; 41 (91): 1-12.
9. De Oliveira Júnior W.V., Sabino Ade P., Figueiredo R.C. et al. Inflammation and poor response to treatment with erythropoietin in chronic kidney disease. J. Bras. Nefrol. 2015; 37(2): 255-63.
10. Forrest L.M., McMillan D.C., McArdle C.S. et al. A prospective longitudinal study of performance status, an inflammation-based score (GPS) and survival in patients. Br. J. Cancer. 2005; 92(10): 1834-1836.
11. Gansevoort R.T., Correa-Rotter R., Hemmelgarn B.R. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. Lancet. 2013; 27: 339-352.
12. Göbel V., Hoffmann H.G., Müller-Wiefel D.E. et al. Circulating haematopoietic progenitors during treatment of renal anaemia with recombinant human erythropoietin. Eur. J. Pediatr. 1994; 153(1): 43-48.
13. Hsu C.Y., McCulloch C.E., Curhan G.C. et al. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. J. Am. Soc. Nephrol. 2002; 13: 504-510.

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

**А.В. Никитин, О.А. Лепухова*,
Л.В. Васильева, Е.П. Карпухина**

ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им.Н.Н. Бурденко»
г. Воронеж, Россия

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ ФОРМОТЕРОЛ/БЕКЛОМЕТАЗОН И ФОРМОТЕРОЛ/БУДЕСОНИД ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

V.A. Nikitin, O.A. Lepuchova*, L.V. Vasilieva, E.P. Karpuchina

Voronezh state medical University N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

COMPARATIVE EFFICACY OF INHALED DRUGS FORMOTEROL / BECLOMETHASONE AND FORMOTEROL / BUDESONIDE AND BRONCHIAL ASTHMA

Резюме

Были обследованы 86 пациентов в возрасте от 20 до 65 лет с диагнозом бронхиальная астма (БА). Целью исследования являлась оценка уровня контроля над заболеванием, изучение эффективности, безопасности и удобства применения препаратов Фостер (беклометазона дипропионата и формотерола фумарата в фиксированной комбинации) и Форадил Комби (формотерола фумарата и будесонида в свободной комбинации). Пациенты были разделены на 2 группы методом случайной выборки. Первая группа получала Фостер (беклометазона дипропионата и формотерола фумарата в фиксированной комбинации), а вторая группа — Форадил Комби (формотерола фумарата и будесонида в свободной комбинации). Результаты исследования оценивались на 11-13 день и через 3 месяца. На фоне лечения отмечено достоверное уменьшение выраженности клинических симптомов в 1 и 2 группах. Функция внешнего дыхания через 3 месяца в 1 группе улучшилась на $17,4 \pm 3,2\%$ ($p < 0,05$), а во второй на $6,0 \pm 3,3\%$ ($p > 0,1$). Полный контроль над заболеванием был достигнут в 1 группе у 65,11% больных, а во второй у 44,19% больных.

Ключевые слова: бронхиальная астма, комбинированные ингаляционные глюкокортикостероиды, контроль астмы

Abstract

There were examined 86 patients aged 20 to 65 years with a diagnosis of bronchial asthma (BA). The objective is to evaluate the level of disease control, to study the effectiveness, safety and usability when used Foster (beclomethasone dipropionate and formoterol fumarate fixed combination) Combination and Foradil Combi (formoterol fumarate and budesonide in free combination). Patients were divided into 2 groups randomly. The first group received Foster (beclomethasone dipropionate and formoterol fumarate in a fixed combination), and the second group — Foradil Combi (budesonide and formoterol fumarate in a free combination). Results of the study were assessed for 11-13 days and 3 months. The treatment showed a significant reduction in the severity of clinical symptoms in groups 1 and 2. Respiratory function after 3 months in group 1 improved to $17,4 \pm 3,2\%$ ($p < 0.05$), and the second at $6,0 \pm 3,3\%$ ($p > 0.1$). Full control of the disease was achieved in one group, 48.83% of patients, and the second at 44.19% of the patients.

Key words: bronchial asthma, combined inhaled corticosteroids, control asthma

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-45-48

БА — бронхиальная астма, ГКС — глюкокортикостероиды, ДДБА — длительно действующих β_2 -агонисты, ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды, ЛС — лекарственные средства, ОРВИ — острые респираторные вирусные инфекции, ОФВ₁ — объем форсированного воздуха за первую секунду, ПСВ — пиковая скорость выдоха

Актуальность

С момента появления первых практических рекомендаций по бронхиальной астме (БА), и до настоящего времени целью лечения астмы остается минимизация симптомов, улучшение легочной функции и профилактика обострений [1].

Разработка стратегии улучшения контроля над течением БА является одной из актуальных проблем повышения эффективности и качества терапии данного заболевания. Выбор препарата для длительного контроля БА должен основываться на таких факторах, как эффективность фармакологического средства, его профиль безопасности, простота применения и приверженность к лечению [2].

При заболеваниях дыхательных путей основным путем введения лекарственных препаратов является ингаляция медицинских аэрозолей (β 2-агонисты, антихолинергические препараты, глюкокортикостероиды (ГКС) и др.) [3].

Выбор препарата для терапии больных БА должен происходить с учетом ожидаемой эффективности и безопасности лечения. Кроме того, очень важно, чтобы базисная терапия обеспечивала не только хороший уровень контроля над симптомами, но и снижала риск обострений [4].

В основном документе по ведению БА — GINA (Global Initiative for Asthma — «Глобальная стратегия лечения и профилактики БА») пересмотра 2014 года указано, что целью лечения является достижения хорошего контроля симптомов и поддержание нормального уровня активности больного, минимизация рисков будущих обострений и побочных эффектов лечения [5].

Для реализации этой цели был разработан ступенчатый подход к терапии в зависимости от тяжести заболевания и выраженности симптомов БА. Начиная со ступени 3 (больные среднетяжелой БА) предпочтительной является терапия комбинированными препаратами с сочетанием низких доз ингаляционных ГКС (ИГКС) и длительно действующих β 2-агонистов (ДДБА) (GINA, 2008). Согласно ступенчатому подходу к лечению БА, если не удастся добиться контроля над заболеванием при применении ИГКС в низких или высоких дозах, то необходимо назначение комбинированной терапии, которая позволяет достичь лучшего контроля, чем просто увеличение дозы ИГКС в 2 раза и более (уровень доказательности А) (GINA, 2011) [6].

Залогом успешной ингаляционной терапии является не только правильный выбор препарата, но и такие факторы, как обучение пациента ингаляционной технике, а также подбор оптимальной системы доставки ЛС [7].

Цель исследования

В связи с вышесказанным, целью данного исследования является: оценка уровня контроля над заболеванием, изучение эффективности, безопасности, удобства применения беклометазона дипропионата и формотерола фумарата в фиксированной комбинации и формотерола фумарата и будесонида в свободной комбинации у пациентов с БА.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты ($n=86$; 41 мужчин и 45 женщин; средний возраст — $35,89 \pm 12,78$) с неконтролируемой БА смешанной формы среднетяжелого течения. Критерии включения: возраст 20–65 лет; наличие установленного диагноза — неконтролируемая БА смешанной формы средней степени тяжести (GINA, 2006) в течении ≥ 3 лет; наличие информированного согласия пациента и разрешения этического комитета; женщины репродуктивного возраста должны иметь отрицательный результат анализа мочи на беременность.

Критерии исключения: терапия системными кортикостероидами в течение 6 мес. до включения в исследование; ОРВИ и клинически значимые обострения хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей в течение 3 недель до включения в исследование; декомпенсированные соматические заболевания; обострение хронических заболеваний.

Пациенты, участвующие в исследовании, были разделены на 2 группы методом случайной выборки. Пациенты 1-й группы ($n=43$; 19 мужчин, 24 женщин, средний возраст — $37,28 \pm 12,32$; средняя продолжительность заболевания — $12,04 \pm 10,42$ года) получали Фостер (беклометазон дипропионат и формотерол фумарат в фиксированной комбинации). Пациенты 2-ой группы ($n=43$; 22 мужчин, 21 женщин, средний возраст — $34,5 \pm 12,8$ года, средняя продолжительность заболевания — $11,12 \pm 9,41$ года) получали Форадил Комби (формотерол фумарат и будесонид в свободной комбинации). Фармакотерапия не менялась в течение активного периода исследования, в дальнейшем объем базисного лечения корректировался в соответствии с уровнем контроля БА. Для купирования симптомов БА использовались β 2-агонисты (сальбутамол). Группы больных не различались по тяжести БА и объему терапии.

При общеклиническом обследовании производилась оценка физического статуса пациента и проводились стандартные лабораторные и функциональные методы исследования до и после лечения. Статистически не значимыми были различия в группах на момент включения больных в исследование

по таким показателям, как среднее значение ОФВ₁, среднее значение ПСВ утром, среднее число симптомов и потребности в препарат «скорой помощи» в сутки. Учитывалась динамика выраженности клинических симптомов БА в исследуемых группах, по показателям: одышка, чувство удушья, чувство заложенности в груди, кашель, вязкая мокрота. Выраженность симптомов учитывалась до и после лечения. Также была проведена оценка контроля над БА по данным теста контроля над астмой (Asthma Control Test — АСТ).

В статистической обработке использовались среднеарифметические значения, стандартные отклонения, достоверность различия между группами (Статистика 6.0 for Windows). Достоверными считались данные при $p > 0,05$. Группы больных по результатам исследуемых параметров были сопоставимы.

Результаты

В результате курсового применения Фостера (беклометазон дипропионат и формотерол фумарат в фиксированной комбинации) и Форадил Комби (формотерол фумарат и будесонид в свободной комбинации) функция внешнего дыхания улучшилась (табл.1). В 1 группе к 11-13 дню наблюдения отмечен достоверный прирост показателей: ОФВ₁ — с $61,2 \pm 14,6\%$ до $68,4 \pm 8,3\%$ ($p < 0,05$), ПСВ — с $61,2 \pm 1,02\%$ до $69,5 \pm 7,8\%$ ($p < 0,05$). Во 2 группе также отмечен прирост значений, но он был менее значимым и недостоверным: ОФВ₁ — с $62,4 \pm 13,6\%$ до $64,5 \pm 9,3\%$ ($p > 0,1$), ПСВ — с $62,1 \pm 9,8\%$ до $65,4 \pm 8,1\%$ ($p > 0,1$). Через 3 месяца в 1 группе ОФВ₁ увеличился на $17,4 \pm 3,2\%$ ($p < 0,05$), ПСВ на $18,6 \pm 1,0\%$ ($p < 0,05$). Во 2 группе ОФВ₁ увеличился на $6,0 \pm 3,3\%$ ($p > 0,1$), ПСВ на $8,3 \pm 1,4\%$ ($p < 0,05$). В исследуемых группах достоверно снизилось среднее число симптомов за сутки: в первой группе через 3 месяца с $1,7 \pm 0,5$ до $0,5 \pm 0,1$ ($p < 0,05$), а во второй с $1,7 \pm 0,9$ до $0,9 \pm 0,1$ ($p < 0,05$). Средняя потребность в препаратах «скорой помощи» через 3 месяца достоверно снизилась в первой группе с $3,8 \pm 1,1$ до $1,2 \pm 0,2$ ($p < 0,05$). В группе сравнения также отмечено снижение значения, но менее значимое и недостоверное с $4,0 \pm 1,2$ до $3,0 \pm 0,8$ ($p > 0,1$) (табл.1).

В начале исследования всем пациентам была продемонстрирована и объяснена правильная техника использования ингаляционного устройства. После чего каждый пациент показал правильность выполнения. Также больных просили продемонстрировать технику ингаляции в середине исследования и в конце. Во время исследования по 4-бальной шкале оценивались такие характеристики как: переносимость препарата, наличие побочных эффектов, и удобство применения исследуемых препаратов (табл. 2).

Таблица 1. Результаты лечения в сравниваемых группах, $M \pm t$

Показатели	Сроки	Больные с бронхиальной астмой средней степени тяжести n=86	
		1-я группа n=43	2-я группа n=43
ОФВ ₁ , %	1-3 день	61,2±14,6	62,4±13,6
	11-13 день	68,4±8,3*	64,5±9,3
	3 месяца	78,6±9,4*	68,4±10,3
	p	p<0,05	p>0,1
ПСВ, %	1-3 день	61,2±10,2	62,1±9,8
	11-13 день	69,5±7,8*	65,4±8,1
	3 месяца	79,8±9,2*	70,4±11,2
	P	p<0,05	p>0,1
Среднее число симптомов за сутки	1-3 день	3,1±1,4	3,2±1,3
	11-13 день	2,0±1,1*	2,8±0,7
	3 месяца	0,5±0,2*	1,5±0,8
	P	p<0,05	p<0,05
Средняя потребность в препаратах «скорой помощи» за сутки	1-3 день	3,8±1,1	4,0±1,2
	11-13 день	2,5±0,8*	3,2±0,9
	3 месяца	1,2±0,2*	3,0±0,8
	p	p<0,05	p>0,1

Примечание: p — достоверный критерий Стьюдента между показателями в каждой группе на 1-3 день и через 3 месяца

* — достоверный критерий в разных группах в различные сроки ($p < 0,05$).

Таблица 2. Переносимость препарата у пациентов, страдающих БА в результате лечения

Признаки	Больные с бронхиальной астмой средней степени тяжести n=86	
	1-я группа n=43	2-я группа n=43
Переносимость, баллы	2,9±0,5*	2,0±0,5
Побочные эффекты, баллы	1,1±0,01*	2,2±0,1
Удобство применения, баллы	3,0±0,08*	1,2±0,1

Примечание: * — достоверный критерий между показателями в различных группах ($p < 0,05$)

По данным АСТ через 3 месяца наблюдения у больных БА 1-й группы уровень полного контроля над заболеванием удалось достичь у 28 (65,11%) пациентов, частичного — у 11 (25,58%), не удалось достичь контроля у 4 (9,3%) больных. Во второй группе полного контроля над заболеванием удалось достичь у 19 (44,19%), частичного — у 16 (37,21%), не удалось достичь контроля у 8 (18,60%) больных (табл.3).

Через 3 месяца у пациентов 1-й и 2-й группы на фоне лечения отмечено достоверное уменьшение выраженности клинических симптомов БА по шкале ВАШ: одышка, чувство удушья, чувство заложенности в груди, кашель, вязкая мокрота (табл.4).

Таблица 3. Динамика показателей контроля над БА

Показатель	1-я группа n=43		2-я группа n=43	
	исходно	Через 3 месяца	исходно	Через 3 месяца
Неконтролируемая БА, n (%)	43(100%)	4(9,3%)	43(100%)	8(18,60%)
Частично контролируемая БА, n (%)	-	11(25,58%)	-	16(37,21%)
Контролируемая БА, n (%)	-	28(65,11%)	-	19(44,19%)

Таблица 4. Динамика выраженности клинических симптомов БА в исследуемых группах по шкале ВАШ (баллы $M \pm m$)

Показатели	Сроки	Больные с бронхиальной астмой средней степени тяжести n=86	
		1-я группа n=43	2-я группа n=43
Одышка	1-3 день	3,8±1,2	3,7±1,1
	11-13 день	2,1±0,9*	2,9±1,1
	3 месяца	0,9±0,1*	1,5±0,5
	ρ	$\rho < 0,05$	$\rho < 0,05$
Чувство удушья	1-3 день	3,9±1,6	3,8±1,5
	11-13 день	2,2±0,8*	2,8±0,9
	3 месяца	1,2±0,2*	1,9±0,8
	ρ	$\rho < 0,05$	$\rho < 0,05$
Чувство заложенности в груди	1-3 день	3,8±1,9	3,7±1,7
	11-13 день	2,8±1,1*	3,1±1,2
	3 месяца	1,7±0,9*	2,4±1,1
	ρ	$\rho < 0,05$	$\rho < 0,05$
Кашель	1-3 день	3,9±1,3	3,9±1,2
	11-13 день	2,1±0,9*	2,6±0,8
	3 месяца	1,1±0,3*	1,9±0,4
	ρ	$\rho < 0,05$	$\rho < 0,05$
Вязкая мокрота	1-3 день	3,6±1,4	3,5±1,3
	11-13 день	1,9±0,2*	2,1±0,3
	3 месяца	0,5±0,1*	1,4±0,2
	ρ	$\rho < 0,05$	$\rho < 0,05$

Примечание: * — достоверный критерий между показателями в различных группах ($\rho < 0,05$)
 ρ — достоверный критерий Стьюдента между показателями в каждой группе на 1-3 день и через 3 месяца

Заключение

В результате данного исследования показано, что при включении в лечение пациентов с бронхиальной астмой средней тяжести смешанной формы комбинированных ингаляционных глюкокортикостероидных препаратов отмечено достоверное уменьшение выраженности клинических симптомов на фоне улучшения функциональных признаков. Средняя потребность в препаратах «скорой помощи» в первой группе снизилась в 2 раза. По данным АСТ-теста на фоне приема Фостера (беклометазон дипропионат и формотерол fumarate в фиксированной комби-

нации) удалось достичь полного контроля у 65,11% пациентов исследуемой группы и переносимость данного препарата в 1,45 раза лучше. Таким образом, фиксированная комбинация является более эффективной, чем свободная комбинация.

A

Список литературы:

1. Реддел Х.К., Тейлор Д.Р., Бейтман Э.В., и др. от имени Рабочей группы Американского торакального общества (АТО) Европейского респираторного общества (ЕРО) по контролю над бронхиальной астмой и её обострениями. Лечение бронхиальной астмы и её обострений: стандартизованные конечные показатели для клинических исследований по астме и клинической практики. Официальный документ АТО/ЕРО. Часть 1. Пульмонология. 2011; (1): 19-40.
2. Ревякина В.А. Современные подходы к терапии больных бронхиальной астмы. Практическая пульмонология. 2014; (1): 83-88.
3. Авдеев С.Н. Основы ингаляционной терапии. Дозированные аэрозольные ингаляторы. Астма и аллергия. 2013; (4): 2-7.
4. Авдеев С.Н., Григорьева Е.В. Клинические и фармакоэкономические аспекты в России Качественная клиническая практика. 2011; (3): 2-7.
5. Мещерякова Н.Н., Белевский А.С. Возможности применения экстра мелкодисперсной фиксированной комбинации беклометазона и формотерола в едином ингаляторе в качестве поддерживающей и симптоматической терапии. Практическая пульмонология. 2015; (1): 88-92.
6. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Российское респираторное общество Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. Пульмонология. 2014; (2): 5-11.
7. Будневский А.В., Кожевникова С.А., Бурлачук В.Т., и др. Роль индивидуальных программ обучения в достижении контроля над бронхиальной астмой. Пульмонология. 2013; (1): 54-58.
8. Bousquet J, Jeffery P.K., Busse W.W. et. al. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161(5): 1720-1745.
9. Barner P.J. Scientific rationale for using single inhaled for asthma control. Eur. Respir. J. 2007; (2): 34-38.
10. Braman S. The global burden of asthma. Chest 2006; (130): 4-12.
11. Taylor D.R., Bateman E.D., Boulet-L.P. et. al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. EUR. Respir. J. 2008; (32): 545-554.
12. Global Strategy for Asthma Management and Prevention? Global Initiative for Asthma (GINA). Update 2014 <http://www.ginasthma.org>.
13. Cochrane MG et. al. Chest. 2000; 117 (2): 542.

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

О.Е. Коломацкая*, А.И. Чесникова

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия

НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН — АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ЕЁ РЕШЕНИЯ

O.E. Kolomatskaya*, A.I. Chesnikova

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

ARRHYTHMIAS IN PREGNANT WOMEN — SIGNIFICANCE OF THE PROBLEM AND ITS SOLUTIONS

Резюме

В работе представлен анализ 5 650 историй родов женщин родильных отделений города Ростова-на-Дону за 2010-2014 годы. Средний возраст 28,26 лет. Установлено, что сердечно-сосудистая патология встречалась в 25,58% случаев. Отмечен достоверный рост распространенности сердечно-сосудистой патологии у беременных женщин за 2010-2014 годы. Из всех случаев сердечно-сосудистой патологии наиболее часто в период беременности выявлялись нарушения ритма сердца — 31,7%. Проведен анализ сопутствующей патологии у беременных женщин с нарушениями ритма. Обозначены основные принципы ведения пациенток согласно современным национальным рекомендациям.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая патология, нарушения ритма сердца, беременность

Abstract

The paper presents an analysis of a total of 5650 labor and delivery records of women in maternity departments of the city of Rostov-on-Don for 2010-2014. Mean age was 28,26 years. We found out that cardiovascular diseases occurred in 25.58% of cases. There was a significant increase in the prevalence of cardiovascular diseases in pregnant women during 2010-2014. Arrhythmias were indicated typically of all the cases of cardiovascular diseases during pregnancy in 31,7%. Pregnant women with arrhythmias were assessed for concomitant diseases. We also outlined the main principles of patients' medical attention according to current National Guidelines.

Keywords: cardiovascular diseases, arrhythmias, pregnancy

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-49-53

Актуальность проблемы

За последние десятилетия в связи с изменением общей экономической и социальной ситуации в стране наметилась тенденция к увеличению числа рожениц с экстрагенитальной патологией [1, 2, 5, 6]. Согласно данным ряда авторов, заболевания сердечно-сосудистой системы являются частой причиной осложнений беременности и родов [1, 6, 7]. Среди причин материнской смертности заболевания системы кровообращения занимают третье место, уступая лишь кровотечениям и преэклампсии [4, 6, 7].

Анализ данных Росстата о частоте встречаемости болезней системы кровообращения, осложняющих беременность, деторождение и послеродовый период, за последние 15 лет дает основание говорить о высоком уровне заболеваемости по стране в целом и в отдельных регионах Российской Федерации [3].

При оценке динамики заболеваемости за период с 2000 по 2012 годы у женщин Российской Федерации определена тенденция к росту уровня заболеваемости в ряде регионов страны (табл. 1).

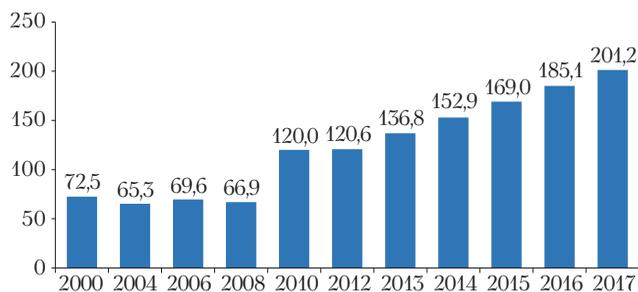
Так, сердечно-сосудистые заболевания в период беременности в Южном Федеральном округе выявлялись в 120,6 случаях на 1 000 родов при среднем показателе по стране — 66,0. Определение темпа прироста в регионе (14,9%) позволяет предположить, что прогноз заболеваемость болезнями кровообращения, осложняющими роды и послеродовый период, у женщин в Южном федеральном округе в период с 2013 по 2017 гг. останется неблагоприятным — ожидается рост заболеваемости без тенденции к снижению (рис. 1).

Принимая во внимание полученные данные, интерес представляет изучение проблемы сердечно-сосу-

*Контакты. E-mail: okolomackaya@mail.ru. Телефон: (863) 297-02-74

Таблица 1. Уровень и прогноз заболеваемости болезнями системы кровообращения у женщин в период беременности в Российской Федерации и на административных территориях (на 1 000 родов)

Годы	РФ	ЦФО	СЗФО	ЮФО	ПФО	УФО	СФО	ДФО
2000	69,0	54,2	65,9	72,5	71,9	67,4	90,4	56,4
2004	68,7	56,5	68,4	65,3	71,1	70,7	88,9	62,0
2006	68,7	58,7	70,9	69,6	65,5	70,1	82,7	73,7
2008	67,7	55,2	68,9	66,9	66,9	68,1	83,1	79,3
2010	67,9	52,5	74,0	120,0	68,8	55,2	79,3	87,3
2012	66,0	44,5	76,4	120,6	73,0	53,4	76,3	73,6
Темп прироста (%)	-0,7	-3,4	+2,8	+14,9	-6,6	-5,2	-3,3	+6,9

**Рисунок 1.** Сердечно-сосудистая заболеваемость и прогноз у женщин во время беременности в Южном Федеральном округе (абсолютное число случаев на 1000 родов)**Таблица 2.** Средние показатели сердечно-сосудистой заболеваемости, осложнившейся беременностью, роды и послеродовой период у женщин в ЮФО и на его административных территориях за период 2010-2013 годы (на 1 000 родов)

Административные территории	Средний показатель
Южный федеральный округ, в т.ч.:	85,8
Республика Адыгея	146,0
Республика Калмыкия	114,6
Краснодарский край	77,4
Астраханская область	64,8
Волгоградская область	137,5
Ростовская область	109,7

Таблица 3. Уровень сердечно-сосудистой заболеваемости у женщин в период беременности в ЮФО и на административных территориях (на 1000 родов)

Административные территории	2000	2004	2006	2008	2010	2012	Темп прироста
Южный федеральный округ:	72,5	65,3	69,6	66,9	120,0	120,6	14,9
Республика Адыгея	75,7	152,7	187,6	143,5	161,3	155,2	7,8
Республика Калмыкия	72,0	117,3	168,5	111,0	116,6	102,1	2,3
Краснодарский край	90,7	70,6	70,6	73,5	78,1	80,8	0,8 М
Астраханская область	40,1	46,1	54,4	60,6	97,0	90,8	21,6
Волгоградская область	86,8	147,4	143,8	158,9	143,1	144,9	6,3
Ростовская область	31,8	67,3	106,2	120,0	165,4	167,4	35,6

дистой патологии у беременных женщин в Южном Федеральном округе. Распределение средних показателей сердечно-сосудистой заболеваемости, осложнившейся беременностью, роды и послеродовой период, у женщин административных территорий ЮФО за последние 10 лет представлено в таблице 2.

Несмотря на то, что Ростовская область занимает лишь четвертое место по уровню сердечно-сосудистой заболеваемости у беременных женщин среди административных районов Южного Федерального округа, именно здесь отмечен наибольший темп прироста — 35,6% (табл. 3).

Учитывая актуальность проблемы, целью настоящего исследования явилась оценка частоты встречаемости сердечно-сосудистой патологии, в том числе нарушений ритма сердца, у беременных женщин города Ростова-на-Дону.

Материалы и методы

Ретроспективный анализ данных 5 650 историй родов за период с 2011 по 2014 год включительно проведен на базе родильных отделений города Ростова-на-Дону. Средний возраст беременных женщин в анализируемых историях составил 28,26 лет.

Электронная база полученных данных была создана с помощью Microsoft Office Excel 2013. Статистическая

обработка результатов исследования осуществлялась с использованием пакета программ STATISTICA 8.0, а также Microsoft Office Excel 2013.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что болезни системы кровообращения в период беременности составили 25,58%. Из них наиболее часто определялись нарушения ритма и проводимости сердца (31,70%) и артериальная гипертензия (23,80%). Распространенность сердечно-сосудистой патологии у беременных женщин в изучаемые годы представлена в таблице 4.

Согласно полученным данным первое место в структуре сердечно-сосудистой патологии у женщин в период беременности принадлежит нарушениям ритма и проводимости сердца — 31,7% случаев. Средний возраст женщин в группе с нарушениями ритма и проводимости составил — 28,8 лет.

Среди беременных женщин с нарушениями ритма первородящие составили 54,4% случаев, вторые роды — у 33,3% женщин, 12,3% женщин имели в анамнезе более двух родов.

По годам частота встречаемости нарушений ритма сердца распределилась следующим образом: в 2011 году — 14% случаев, в 2012 — 14%, в 2013 — 23% и в 2014 — 32% случаев. Следует отметить рост частоты выявления нарушений ритма сердца у беременных в 2014 году в 2,3 раза по сравнению с 2011 и 2012 годами ($p > 0,5$). Установленное выраженное увеличение числа женщин с нарушениями ритма в период беременности требует изучения, прежде всего, причин развития аритмий.

Таблица 4. Частота встречаемости сердечно-сосудистой патологии у беременных женщин по данным историй родов г. Ростова-на-Дону

Всего историй родов	5650	
Болезни сердечно-сосудистой системы, из них:	1445	25,58%
Нарушения ритма и проводимости	458	31,70%
Пролапс митрального клапана	407	28,17%
Артериальная гипертензия	344	23,80%
Кардиомиопатия при метаболических нарушениях, миокардиодистрофия	116	8,03%
Пороки сердца	100	6,92%
Постмиокардитический кардиосклероз	17	1,17%
Перикардиальный выпот	11	0,76%
Дилатация ЛП	4	0,27%
Гипертрофическая кардиомиопатия	1	0,07%
Миксома	1	0,07%

Анализ распределения нарушений ритма по частоте встречаемости в историях родов за весь изучаемый период (из 458 историй родов женщин с нарушениями ритма и проводимости сердца) представлен на рисунке 2.

Представленные данные свидетельствуют о наиболее частой встречаемости у беременных женщин наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии. В разные годы наджелудочковая экстрасистолия встречалась от 14 до 35% случаев, желудочковая экстрасистолия — от 10 до 39%. Значительно реже (6,25-8,7%) выявлялась пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, в 6,25-7,1% случаев — пароксизмальная АВ-узловая тахикардия.

Нарушения проводимости по данным историй родов были представлены АВ блокадой 1-2 степени, неполной блокадой правой ножки пучка Гиса, блокадой левой ножки пучка Гиса. На рисунке 3 отражена частота встречаемости различных нарушений проводимости (всего 9,67%) в группе женщин с нарушениями ритма и проводимости сердца. Следует отметить более редкие случаи синдрома CLC (менее 1%). Синдром WPW встречался в 4,35% случаев.

Важным этапом явилось изучение сопутствующей некардиальной патологии у беременных женщин с нарушениями ритма и проводимости сердца (рис. 4).



Рисунок 2. Частота встречаемости нарушений ритма сердца у беременных женщин

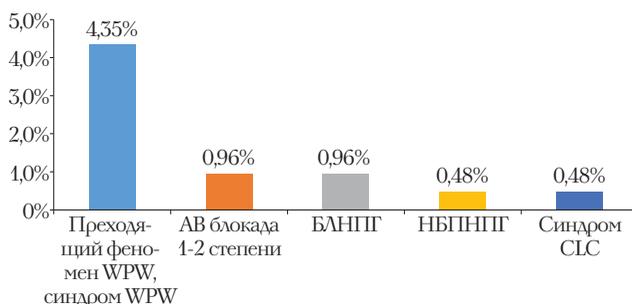


Рисунок 3. Частота встречаемости нарушений проводимости у беременных женщин с нарушениями ритма и проводимости сердца

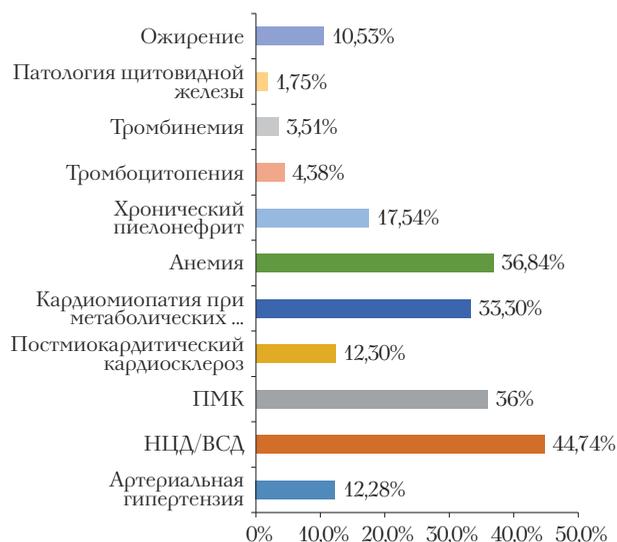


Рисунок 4. Сопутствующая патология у беременных женщин с нарушениями ритма и проводимости сердца

В 36,84% случаев беременность у женщин с аритмиями протекала на фоне анемии 1-2 степени. Кроме того, изменение гематологических показателей было представлено тромбоцитопенией у 4,38% женщин, а тромбоинемия встречалась в 3,51% случаев.

В 36% изученных историй родов женщин с нарушениями ритма зарегистрирован пролапс митрального клапана, из них 46,43% с регургитацией 1-2 степени.

Обращает на себя внимание значительное число случаев нарушений ритма на фоне нейроциркуляторной/вегето-сосудистой дистонии (НЦД/ВСД) — 44,74%. Это дает основание предполагать, что «вегето-сосудистая дистония» может «скрывать» серьезную проблему и заслуживает большего внимания в процессе обследования женщины в период беременности.

Согласно изученным материалам 10,53% женщин с нарушениями ритма страдали ожирением 1-2 степени. Более 12% беременностей, сопровождавшихся нарушениями ритма, протекало на фоне артериальной гипертензии.

Особого внимания заслуживает анализ частоты выявления в историях родов такой патологии, как постмиокардитический кардиосклероз и кардиомиопатии при метаболических нарушениях, которым, по данным литературы, часто сопутствуют нарушения ритма и проводимости сердца [2].

В настоящем исследовании постмиокардитический кардиосклероз встречался в 12,3% случаев. Следует отметить, что в группе женщин с постмиокардитическим кардиосклерозом в 57% случаев выявлялась

желудочковая экстрасистолия, в 28,57% — наджелудочковая тахикардия.

В 33,3% историй родов отмечалось наличие дисметаболической кардиомиопатии. Нарушения ритма у данной категории беременных женщин распределились следующим образом: желудочковая экстрасистолия — 47% случаев, наджелудочковая экстрасистолия — 34%, наджелудочковая тахикардия — 2,6%. Миграция водителя ритма отмечена у 34% женщин с диагнозом «кардиомиопатия при метаболических нарушениях».

Важно подчеркнуть, что заболевания щитовидной железы, как одна из возможных причин нарушений ритма в период беременности, встречались лишь в 1,75% изученных историй родов.

В динамике рост числа заболеваний, приводящих к развитию нарушений ритма, отмечен не был. Следовательно, увеличение распространенности нарушений ритма и проводимости в период беременности обусловлен, вероятно, улучшением условий диагностики и большей доступностью холтеровского мониторинга ЭКГ.

Выбор метода родоразрешения у женщин с нарушениями ритма определялся акушерскими показаниями с учетом сопутствующей патологии. В анализируемых историях у женщин с аритмическим синдромом родоразрешение в 62,3% случаев было проведено путем кесарева сечения.

Учитывая высокую частоту нарушений ритма сердца у беременных женщин, очевидна необходимость тщательного изучения проблемы, особенностей структурно-функционального ремоделирования сердца, разработки алгоритма своевременной диагностики в разные периоды беременности с целью их коррекции.

В настоящее время в Российских рекомендациях, посвященных диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности, отражена тактика ведения женщин с нарушениями ритма в той или иной клинической ситуации (2013).

Основные принципы лечения нарушений ритма в период беременности сводятся к лечению основного заболевания, устранению причин возникновения и факторов, провоцирующих развитие аритмий, назначению противоритмических препаратов, применению по показаниям электроимпульсной терапии, оперативного вмешательства на проводящих путях, электрокардиостимуляции [4, 7].

Назначению лекарственных препаратов могут предшествовать немедикаментозные средства, которые включают: лечебно-охранительный режим, психо-

терапию, применение препаратов калия и магния, седативных растительных средств [4, 8].

Синусовая тахикардия при беременности определяется при частоте сердечных сокращений более 100 ударов в минуту, зачастую носит экстракардиальный характер и в активной противоаритмической терапии не нуждается [4, 8]. При угрозе развития сердечной недостаточности возможно назначение препаратов калия, низких доз β -адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов (верапамил), а также необходима медикаментозная коррекция сопутствующих заболеваний (гипо-, гипертиреоз, анемия).

В подавляющем большинстве случаев желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия не является противопоказанием к родоразрешению через естественные родовые пути и не требует медикаментозной терапии. Вместе с тем, может возникнуть необходимость проведения коррекции психо-эмоционального статуса.

Согласно Рекомендациям при плохой субъективной переносимости экстрасистолии, а также у беременных с желудочковой экстрасистолией при наличии систолической дисфункции левого желудочка допустимо применение кардиоселективных β -адреноблокаторов. Препаратами второй линии могут быть верапамил, этацизин, пропранолол, прокаиамид, лидокаин (при желудочковой экстрасистолии высоких градаций).

С целью купирования наджелудочковой тахикардии в национальных Рекомендациях первым шагом обозначены вагусные пробы. При неэффективности допустимо внутривенное введение аденозина, пропранолола, метопролола, верапамила. При нестабильной гемодинамике возможно проведение электроимпульсной терапии. Для профилактики наджелудочковой тахикардии рекомендованы дигоксин или β -адреноблокаторы, соталол, верапамил. Атенолол не должен использоваться для лечения наджелудочковых тахикардий.

Причиной развития фибрилляции предсердий у беременных женщин, как правило, является наличие сопутствующих заболеваний, например, гипертиреоз, электролитный дисбаланс, прием алкоголя, передозировка сердечных гликозидов.

Лечение пациенток с фибрилляцией предсердий направлено на контроль частоты сердечных сокращений, купирование и предупреждение рецидивов и профилактику тромбоэмболических осложнений.

С целью урежения частоты желудочковых сокращений могут быть использованы β -адреноблокаторы и недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, дигоксин. В качестве антитромботической терапии в I триместре и в течение последнего месяца

беременности показано применение низкомолекулярных гепаринов подкожно, со II триместра и за 1 месяц до родов — варфарин.

Желудочковая тахикардия, как правило, редко встречается у беременных женщин. Купирование гемодинамически нестабильной желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков, практически не отличается от такового у небеременных и включает комплекс мероприятий по проведению кардиопульмональной реанимации, электрической кардиоверсии и дефибрилляции.

Женщинам в период беременности при наличии эпизодов желудочковой тахикардии, не сопровождающейся гемодинамической нестабильностью, для купирования приступа возможно применение лидокаина, прокаинамида и соталола. При наличии идиопатической желудочковой тахикардии, обусловленной гиперкатехоламинемией, эффективны β -адреноблокаторы.

Выводы

Несмотря на существующие рекомендации, проводимые научные исследования, публикации, ведение беременных женщин с кардиальной патологией, в том числе с нарушениями ритма сердца, остается сложным вопросом для врачей практического здравоохранения, а тенденция к росту частоты выявления заболеваний сердечно-сосудистой системы у беременных женщин, оставляет проблему актуальной на сегодняшний день и определяет необходимость ее дальнейшего изучения.

Ⓐ

Список литературы:

1. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Акушерство: национальное руководство. М.: ГЭОТАР Медиа, 2007; 1200 с.
2. Ветров В.В., Иванов Д.О. Медицинские причины перинатальной смертности в регионе Южного Федерального округа России в 2014 году. Проблемы женского здоровья. 2015; 10 (1): 20-27.
3. Здравоохранение в России. 2013: Стат.сб./Росстат. М. 2013; 380 с.
4. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Российский кардиологический журнал. 2013; 4(102): приложение 1.
5. Лысенков С.П., Мясникова В.В., Пономарев В.В. Неотложные состояния и анестезия в акушерстве. СПб, 2004; 600 с.
6. Медведь В.И. Основные вопросы экстрагенитальной патологии. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2011; 6(46): 5-11.
7. Стрюк Р.И. Заболевания сердечно-сосудистой системы и беременность. М.: «ГЭОТАР Медиа», 2010; 277 с.
8. Шехтман, М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М.М. Шехтман. М.: Триада — X, 2005; 816 с.

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

А.П. Баранов¹, А.В. Струтынский*¹, О.Ш. Ойноткинова, Е.В. Горбачева¹,
В.В. Тришина¹, А.С. Гусев-Щербаков², Ю.Ю. Голубев²

Кафедра пропедевтики внутренних болезней и лучевой диагностики лечебного¹ и педиатрического² факультета «Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова» г. Москва, Россия

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ НООТРОПНЫМ ПРЕПАРАТОМ ПАНТОГАМ АКТИВ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

A.P. Baranov, A.V. Strutytsky*, O.Sh. Oynotkinova, E.V. Gorbacheva,
V.V. Trishina, A.S. Gusev-Scherbakov, J.J. Golubev

Department of Internal Medicine and medical radiation diagnosis Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

EFFECTIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND DEPRESSIVE DISORDERS WITH NOOTROPICS DRUG PANTOGAM ACTIV

Резюме

Изучена эффективность включения ноотропного препарата Пантогам актив в состав комплексной кардиальной терапии 82 больных ХСН и ИБС с тревожно-депрессивными расстройствами. Показано, что 8-недельное лечение Пантогамом актив у большинства больных сопровождается значительной редукцией тревожно-депрессивных расстройств, повышением толерантности к физической нагрузке, улучшением вегетативной регуляции функций сердца и снижением частоты наджелудочковых и желудочковых аритмий, что сопровождается заметным улучшением качества жизни.

Ключевые слова: Хроническая сердечная недостаточность, тревожно-депрессивные расстройства, лечение ноотропным препаратом Пантогам актив.

Abstract

We investigate the efficiency of the inclusion nootropic drug Pantogam Activ in the complex therapy of 82 patients with heart failure, ischemic heart diseases, anxiety and depressive disorders. It was shown that an 8-week treatment with Pantogam Activ in most patients is accompanied by a significant reduction of anxiety and depressive disorders, increase exercise tolerance, improved autonomic regulation of heart function and decrease the frequency of supraventricular and ventricular arrhythmias, which is accompanied by a marked improvement in the quality of life.

Key words: chronic heart failure, depressive disorders, treatment with nootropic drug Pantogam Activ.

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-54-62

ГАМК — γ-аминомасляная кислота, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ВРС — вариабельность ритма сердца, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИС — индекс сферичности, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, НЖЭ — наджелудочковая экстрасистолия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в настоящее время занимает одно из ведущих мест среди всех причин смерти в экономически развитых странах, что подчеркивает большое медико-социальное и экономическое значение этой патологии, а также

необходимость изучения многочисленных внешних и внутренних факторов, оказывающих влияние на прогноз больных [1, 24].

В последние годы внимание исследователей привлекает, в частности, высокая распространенность у больных ХСН и ИБС тревожно-депрессивных рас-

стройств, частота которых достигает 48-60% [5, 10, 12, 22]. Показано, что тревога и депрессия оказывают существенное негативное влияние на больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе пациентов с ХСН. В ряде исследований установлено, что тревога и депрессия являются, прежде всего, сильным предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и повторных госпитализаций, независимо от функционального класса ХСН [19, 23, 24].

Снижение сердечного выброса, нарушение сократительной функции сердца вызывают ухудшение церебрального кровотока, способствуя формированию и/или прогрессированию когнитивных расстройств (снижение памяти, внимания, интеллекта, замедление психических процессов), которые в последующем могут достигать степени деменции (слабоумия). С развитием когнитивного дефицита связывают огромные социально-экономические потери, которые несет общество. Распространенность когнитивных расстройств крайне высока, а в последние годы отмечается тенденция к ее неуклонному росту. Однако, несмотря на это, в ряде случаев имеет место недооценка роли некоторых факторов риска в развитии когнитивных нарушений. Несвоевременная диагностика начальных стадий когнитивного расстройства и, соответственно, отсутствие адекватной терапии приводят к его дальнейшему прогрессированию. Особое внимание, очевидно, должно быть уделено больным с кардиальной патологией [16].

По данным отечественного многоцентрового исследования КООРДИНАТА наличие депрессивной, тревожной и смешанной тревожно-депрессивной симптоматики у пациентов с ИБС в 1,5–2 раза увеличивает риск развития кардиоваскулярных катастроф и смерти от ИБС, ХСН и всех причин [15]. Сходные данные приводят и другие авторы [10, 13, 17-19, 22, 23]. Наличие депрессии у больных с ХСН сопровождается существенным ухудшением качества жизни, 2-х кратным повышением частоты госпитализации и увеличением на 30% общих затрат на лечение [12, 17, 24].

Эти данные свидетельствуют о необходимости наиболее ранней диагностики тревожно-депрессивных расстройств у больных ХСН и своевременной коррекции этих нарушений, что может существенно улучшить качество жизни больных сердечной недостаточностью и уменьшить риск возникновения неблагоприятных событий и летальных исходов [8, 14, 17].

При этом основные затруднения при назначении психотропных средств в кардиологическом стационаре базируются на противоречиях в решении вопроса о возможности терапии и ограничения в назначении психотропных препаратов врачом не психиатрической специальности, стигматизация больных, возможные взаимодействия психотропных и кардиотропных средств, развитие нежелательных

явлений на фоне нестабильного соматического состояния, не только снижающих приверженность психофармакотерапии, но и зачастую объективно усугубляющих течение кардиальной патологии [9].

Учитывая, что пациент с ХСН получает несколько групп лекарственных препаратов, для нормализации психоэмоционального статуса и вегетативной регуляции умственной работоспособности особый интерес представляет возможность использования нового поколения ноотропных лекарственных средств, обладающих дополнительным транквилизирующим действием, которые можно применять длительно.

К таким средствам относится лекарственный препарат Пантогам актив (МНН: D-, L-гопантенная кислота), производства ООО «ПИК-ФАРМА». Наличие у препарата лёгкого анксиолитического (транквилизирующего) эффекта связывают с входящим в его состав L-изомером гопантенной кислоты, который взаимодействует с небензодиазепиновыми ГАМК А-рецепторами, с ГАМК-В, а также с D2-дофаминовыми рецепторами [7].

Пантогам актив может применяться длительно без развития привыкания, синдрома отмены или гиперстимуляции [7, 8].

В ряде российских клинических исследований доказана эффективность применения Пантогама актив для лечения когнитивных нарушений на фоне соматоформных расстройств, астенических депрессий, соматогенной астении и других психопатологических расстройств, а также для купирования и профилактики кардионевротического и неврастенического симптомокомплексов, в том числе — у больных с ССЗ [8].

Спектр действия Пантогама актив обусловлен наличием в его структуре γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) — основного тормозного нейромедиатора центральной нервной системы. Препарат обладает ноотропным эффектом, а также легким анксиолитическим действием, повышает устойчивость мозга к гипоксии и воздействию токсических веществ, стимулирует анаболические процессы в нейронах, сочетает умеренное седативное действие с мягким стимулирующим эффектом, уменьшает моторную возбудимость, активизирует умственную и физическую работоспособность.

Между тем в литературе до сих пор имеются лишь единичные сообщения о возможности применения Пантогама актив для коррекции тревожно-депрессивных расстройств и улучшения когнитивных функций у больных кардиологического профиля [8, 9, 16].

Целью исследования явилось изучение эффективности 8-недельной терапии ноотропным препаратом Пантогам актив больных ХСН с тревожными и тре-

возможно-депрессивными расстройствами и оценка влияния этого лечения на выраженность психопатологических расстройств, а также на показатели суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, вариабельности ритма сердца (ВРС), гемодинамические показатели и толерантность больных к физической нагрузке.

Материал и методы

В исследование включено 138 больных ХСН II-III ФК по NYHA, развившейся на фоне длительного течения ИБС, в том числе после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ).

Критериями включения больных явилось: 1) наличие достоверных клинических и инструментальных признаков ИБС и ХСН II-III ФК по NYHA; 2) систематическое применение адекватной кардиальной терапии ХСН и ИБС (см. ниже) в течение не менее 3 мес. до начала исследования; 3) информированное согласие пациента.

Критериями исключения пациентов из исследования явились: 1) острый ИМ или мозговой инсульт менее чем за 3 мес. до начала исследования; 2) наличие острых или обострений хронических воспалительных заболеваний внутренних органов, а также признаков почечной или печеночной недостаточности; 3) отсутствие систематической адекватной кардиальной терапии (см. ниже) в течение не менее 3 мес. до начала

Таблица 1. Сравнительная клиническая характеристика больных ХСН

Признаки	1-я группа n=56	2-я группа n=82	P ₁₋₂
	1	2	
Мужчины	35 (62,5%)	37 (45,1)	-
Женщины	21 (37,5%)	45(54,9%)	<0,05
Ср. возраст, лет	63,6±3,3	65,4±3,4	-
Ср. длит-ть ИБС, лет	9,4±2,2	8,8±2,3	-
ИМ в анамнезе	23 (41,1%)	43(52,4%)	-
Ср. длит-ть ХСН, лет	7,2±2,6	7,8±2,8	-
ХСН II ФК по NYHA	31 (55,3%)	42 (51,2%)	-
ХСН III ФК по NYHA	25 (44,6%)	40 (48,8%)	-
Ср. баллы шкалы ШОКС	5,52±0,3	5,59±0,2	-
АГ	29 (51,8%)	47(57,3%)	-
Ср. число госпитализаций в год (ХСН, АГ или/и ИБС)	1,13±0,14	1,61±0,18	<0,05
СД 2 типа	8 (14,3%)	10(12,2%)	-
Инсульт в анамнезе	3 (5,3%)	7 (8,5%)	-
Суммарный балл по шкале Гамильтона (HARS)	5,8±1,8	17,8±2,3	<0,001
Ср. балл по шкале депрессии HADS	4,8±1,0	10,2±1,4	<0,01
Ср. балл по шкале тревоги HADS	4,3±1,1	8,4±0,7	<0,05

исследования; 4) прием любых психотропных препаратов (антидепрессантов, анксиолитиков, ноотропов).

В зависимости от наличия или отсутствия признаков тревожно-депрессивных и других психопатологических расстройств (см. ниже) все больные были разделены на 2 группы (табл. 1).

В *первую группу* включены 56 больных ХСН II-III ФК по NYHA без признаков тревожно-депрессивных расстройств (средний возраст — 63,6±3,3 лет).

Во *вторую группу* вошли 82 пациента с ХСН II-III ФК по NYHA (средний возраст — 65,4±3,4 лет) в сочетании с признаками психопатологических расстройств. У 28 пациентов (34,1%) выявлены тревожные и тревожно-депрессивные расстройства (коды МКБ-10 F40.0–F41.9), у 5 больных (6,1%) — соматоформные расстройства (F45.0–F.45.9), у 24 пациентов (29,4%) — расстройства приспособительных реакций (F43.2), у 3-х человек (3,6%) — неврастения (F48.0) и у 22 больных (26,8%) — соматогенная астения (F06.6).

Снижение памяти, внимания, умственной работоспособности и других когнитивных функций отмечено у 62 из 82 пациентов второй группы (75,6%).

Как видно из табл. 1, по основным клиническим характеристикам (возраст, длительность заболевания, число больных, перенесших ИМ или мозговой инсульт, тяжесть течения ХСН, частота сопутствующих заболеваний и др.) больные обеих групп практически не отличались друг от друга. Исключение составило некоторое преобладание женщин, а также достоверно более высокое среднее число госпитализаций в год в связи с усугублением признаков ХСН, нестабильностью течения артериальной гипертензии (АГ) или ИБС у пациентов 2-й группы с тревожно-депрессивными расстройствами ($p<0,05$). По понятным причинам в этой же группе существенно более высокими ($p<0,01$) оказались средние баллы шкал депрессии и тревоги HARS и HADS, что в целом соответствовало наличию у большинства больных умеренных депрессивных расстройств (см. ниже).

До начала исследования все больные регулярно получали кардиальную терапию (ингибиторы АПФ или АРА, β-адреноблокаторы, статины, а при необходимости — мочегонные, нитраты, дигоксин и др.), характер и объем которой у пациентов обеих групп был практически одинаковым.

На *первом этапе* исследования мы сравнили некоторые клинические и инструментальные характеристики течения заболевания у пациентов обеих групп, что позволило выявить некоторые особенности вегетативной регуляции ритма сердца, гемодинамических нарушений и признаков электрической нестабильности миокарда ЛЖ у больных ХСН в сочетании с тревожно-депрессивными расстройствами.

На *втором этапе* исследования больным 2-й группы назначали Пантогам актив вначале (стартовый визит) в дозе 1200 мг в сутки в 2 приема, а через 3 недели (второй визит) — в дозе 1800 мг в сутки в 3 приема. При этом полностью сохранялась кардиальная терапия, ранее использованная больными для лечения ХСН и ИБС. В целом курс лечения Пантогамом актив продолжался 8 недель и заканчивался третьем (заключительным) визитом.

Выраженность психопатологических расстройств и эффективность лечения Пантогамом актив оценивали по шкале оценки тревоги и депрессии Гамильтона (HARS), госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS, шкале самооценки Спилберга и шкале общего клинического впечатления (CGI с подшкалами CGI-I и CGI-S). Качество жизни оценивали по результатам опросника SF-36. Критериями эффективности лечения считались выраженность общего терапевтического эффекта (CGI), степень редукции психопатологических симптомов (с учетом преодоления 50% и более от исходных значений по шкале HARS).

В работе использовались также стандартные методики ЭхоКГ-исследования на аппаратах «Acuson-128 XP» (США) и Sonoage 4800 (Ю. Корея), суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру на приборе «Schiller MT 200» с определением основных показателей ВРС. Для оценки тяжести клинических проявлений ХСН использовали шкалу ШОКС по В.Ю. Марееву. Толерантность больных к физической нагрузке оценивали по результатам теста 6-минутной ходьбы.

Клинико-инструментальное исследование больных проводили в период рандомизации (исходные данные), а также через 8 недель от начала лечения (заключительный визит).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Результаты представлены в виде среднего значения и ошибки средней ($M \pm m$). Статистическая значимость различий оценивалась с помощью параметрических t-критерия Стьюдента и F-критерия Фишера (при нормальном распределении параметров), а также непараметрического критерия Манна-Уитни (при ненормальном распределении). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Особенности функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных ХСН с депрессивными расстройствами.

В табл. 2 представлены результаты сравнения показателей ВРС у пациентов с ХСН 1-й и 2-й групп.

Из таблицы видно, что у больных обеих групп выявлялись значительные нарушения вегетативного контроля над функцией сердечно-сосудистой системы, что вполне соответствовало современным представлениям об изменениях вегетативной регуляции ритма сердца у больных ХСН [2].

Наблюдалось, в частности, достоверное снижение, особенно в ночное время суток, основных интеграль-

Таблица 2. Сравнение исходных показателей ВРС и их динамика у пациентов 2-й группы на фоне лечения препаратом Пантогам актив

Показатели ВРС		Норма	1-я группа n=56	2-я группа n=82		P _{1,2}	P _{2,3}
				Исходные данные	После лечения		
				1	2		
Среднее NN, мс	день	770±27	685±14	693±12	733±20	-	-
	ночь	983±26	722±15	686±21	752±21	-	<0,05
	сутки	874±25	705±15	690±18	742±21	-	-
SDNN, мс	день	142±3,1	78±1,7	70±1,6	78±1,3	<0,01	<0,01
	ночь	127±2,5	69±1,7	63±2,0	70±1,4	<0,05	<0,05
	сутки	132±3,1	73±1,6	66±1,9	74±1,6	<0,05	<0,01
SDANN, мс	день	120±2,7	64±2,2	62±2,3	68±1,2	-	<0,05
	ночь	112±2,4	58±2,1	54±2,3	61±1,3	-	<0,05
	сутки	115±3,3	61±2,3	58±2,2	65±1,4	-	<0,05
SDNNind, мс	день	51±3,0	42±2,3	37±2,1	39±2,1	-	-
	ночь	58±2,0	46±2,6	40±2,2	41±2,2	-	-
	сутки	54±2,8	44±2,3	38±2,2	40±2,0	-	-
rMSSD, мс	день	26±1,8	33±1,6	25±1,5	36±1,3	<0,001	<0,001
	ночь	32±1,5	39±1,3	27±1,3	41±1,4	<0,001	<0,001
	сутки	29±2,8	36±1,8	26±1,2	38±1,4	<0,001	<0,001
pNN50, %	день	6,3±0,6	7±0,6	5±0,8	10±0,5	<0,05	<0,001
	ночь	7,4±0,5	12±0,7	4±0,8	17±0,8	<0,001	<0,001
	сутки	6,9±0,8	10±0,8	5±0,6	14±0,8	<0,001	<0,001

Пантогам актив

D,L-Гопантенвая кислота



АКТИВНАЯ РАБОТА МЫСЛИ



**Оригинальный ноотропный препарат
с противотревожным действием –
«ноотранквилизатор»**

- ▲ Улучшает умственную работоспособность, снижает тревожность
- ▲ Может применяться длительно без развития гиперстимуляции, привыкания и синдрома отмены
- ▲ Уменьшает число психогенно-провоцируемых подъёмов АД и приступов стенокардии



ных показателей ВРС (SDNN и SDANN). Причем наиболее низкие значения этих показателей определялись у больных ХСН 2-й группы с признаками тревожно-депрессивных расстройств ($p < 0,05$).

Обращал на себя внимание факт, что у пациентов 1-й группы маркеры парасимпатической активности (rMMSD и rNN50) достоверно превышали аналогичные показатели в группе здоровых лиц ($p < 0,01$), что было расценено нами как отражение компенсаторного повышения тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) в ответ на резкое снижение интегральных показателей SDNN и SDANN. В отличие от этого, у больных 2-й группы с признаками тревожно-депрессивных расстройств существенное снижение SDNN и SDANN сопровождалось не увеличением, а достоверным уменьшением ($p < 0,01$) маркеров пара-

симпатической активности (rMMSD и rNN50), что указывало на значительное преобладание активности симпатического звена ВНС и недостаточности парасимпатического тонуса. Сходные результаты были получены R.Carney с соавт. (2001), показавшими, что степень снижения ВРС коррелирует с выраженностью депрессии у больных ИБС [20].

Значительная несбалансированность симпатической стимуляции сердца у больных ХСН с тревожно-депрессивными расстройствами ассоциировалась с более высокой частотой возникновения у этих больных наджелудочковой (НЖЭ) и желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) (табл. 3). Так, число больных с НЖЭ во 2-й группе (34,1%) в 1,6 раза превышало ($p < 0,05$) аналогичный показатель в 1-й группе (21,4%), а средняя частота НЖЭ в сутки у больных с тревожно-депрессивными расстройствами (236 ± 14)

Таблица 3. Сравнение исходных показателей суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру и дистанции 6-минутной ходьбы и их динамика у пациентов 2-й группы на фоне лечения препаратом Пантогам актив

Показатели	1-я группа n=56	2-я группа n=82		P ₁₋₂	P ₂₋₃
		Исходные данные	После лечения		
	1	2	3		
Число больных с частыми НЖЭ	12 (21,4%)	28 (34,1%)	20 (24,4%)	<0,05	-
Ср. частота НЖЭ в сутки	163±16	236±14	193±15	<0,05	<0,05
Число больных с ФП	8 (14,3%)	11 (13,4%)	10 (12,2%)	-	-
Число больных с ЖЭ 2-5 класса по В. Lown и М. Wolf	5 (8,9%)	14 (17,1%)	9 (10,9%)	-	-
Ср. частота ЖЭ в сутки	302±14	368±15	320±16	0,01	0,05
Дистанция 6-минутной ходьбы, м	346±11	288±9,4	335±8,9	<0,001	<0,01

Таблица 4. Сравнение исходных показателей ЭхоКГ и их динамика у пациентов 2-й группы на фоне лечения препаратом Пантогам актив

Показатели	Норма	1-я группа n=56	2-я группа n=82		P ₁₋₂	P ₂₋₃
			Исходные данные	После лечения		
		1	2	3		
ММЛЖ, г	105,1±6,3	179±4,0*	189±5,5	186±4,9	-	-
ИММЛЖ, г/м ²	62,6±2,4	105±3,6*	113±4,8	110±5,4	-	-
КДР, мм	48,1±1,4	56,3±1,4*	57,2±1,4	56,2±1,3	-	-
КСР, мм	29,3±1,5	38,7±1,2*	39,2±1,2	38,2±1,6	-	-
ФВ, %	63,4±1,3	53,8±1,3*	54,2±2,3	53,6±2,5	-	-
ТЗСЛЖ, мм	9,3±0,4	9,8±0,5	10,0±0,5	10,1±0,6	-	-
ТМЖП, мм	8,7±0,5	10,0±0,4*	10,2±0,6	10,2±0,5	-	-
ЛП, мм	25,2±3,7	37,7±3,4*	38,0±3,4	38,1±3,2	-	-
ИС	0,62±0,02	0,78±0,02*	0,80±0,01	0,81±0,02	-	-
ОТС ЛЖ	0,39±0,02	0,36±0,01	0,35±0,01	0,35±0,01	-	-
MV DT, мс	193±6,0	235±5,5*	232±4,6	234±4,5	-	-
MV IVRT, мс	74,3±1,6	108±2,0*	112±2,1	113±2,2	-	-
MV Peak E, м/с	0,71±0,02	0,56±0,02*	0,54±0,02	0,54±0,02	-	-
MV Peak A, м/с	0,44±0,01	0,57±0,02*	0,57±0,01	0,56±0,01	-	-
MV E/A	1,61±0,02	0,98±0,02*	0,95±0,01	0,96±0,02	-	-

Примечание: * — статистически значимые отличия показателя от нормальных значений ($p < 0,05$)

была на 44,8% больше ($p < 0,05$), чем у больных без признаков депрессии (163 ± 16).

Число больных с ЖЭ у больных 2-й группы (17,1%) также почти в 2 раза превышало таковое у пациентов 1-й группы (8,9%), хотя разница была статистически незначимой ($p > 0,05$). Однако средняя частота ЖЭ в сутки у больных, у которых выявлялось это нарушение ритма, у пациентов 2-й группы (368 ± 15) была на 21,8% больше ($p < 0,05$), чем у пациентов с ХСН без признаков депрессии.

Как видно из табл. 3, существенно сниженной у больных ХСН обеих групп оказалась толерантность к физической нагрузке, что, как известно, является одним из наиболее характерных признаков сердечной недостаточности (2). Между тем, средние значения дистанции 6-минутной ходьбы у больных 2-й группы ($288 \pm 9,4$ м) были на 16,8% ниже ($< 0,001$), чем у пациентов 1-й группы (346 ± 11 м).

При ЭхоКГ-исследовании левых отделов сердца (табл. 4) у большинства больных ХСН обеих групп наблюдалось значительное увеличение ($p < 0,01$) ММЛЖ и ИММЛЖ, диастолического и систолического размеров ЛЖ (КДРЛЖ и КСРЛЖ), индекса сферичности (ИС), что свидетельствовало о формировании у большинства обследованных больных преимущественно эксцентрической ГЛЖ и изменении геометрии (сферизации) желудочка.

Выявлены также типичные признаки диастолической дисфункции ЛЖ по типу замедленной релаксации и гемодинамической перегрузки левого предсердия (ЛП) с достоверным увеличением его размеров ($p < 0,001$) при небольшой тенденции к уменьшению фракции выброса (ФВ) ЛЖ. Статистически значимых отличий основных ЭхоКГ-показателей между пациентами 1-й и 2-й групп обнаружено не было, хотя имелась недостоверная тенденция к более значительному увеличению ММЛЖ и более низкому значению отношения Е/А у пациентов 2-й группы.

В целом эти данные соответствуют результатам исследований Д.Б. Гаевой (2011), показавшей, что наличие депрессивных расстройств, независимо от степени их выраженности, вероятно, не оказывает прямого влияния на функциональное состояние миокарда и геометрию сердца у больных ХСН [6].

Таким образом, наличие у больных ХСН признаков тревожно-депрессивных расстройств приводит к более выраженным нарушениям вегетативной регуляции функций сердца, несбалансированной гиперсимпатикотонии, что способствует, вероятно, более частому возникновению наджелудочковых и желудочковых аритмий, снижению толерантности к физической нагрузке и увеличению частоты госпитализаций, что, несмотря на отсутствие явного влияния на функциональное состояние и геометрию ЛЖ, может существенно повышать риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и летальных исходов [13, 14].

Эффективность лечения больных ХСН с депрессивными расстройствами препаратом Пантогам актив

На фоне 8-недельного лечения Пантогамом актив больных 2-й группы суммарный балл шкалы тревоги и депрессии HARS снизился у 67 пациентов (81,7%) в среднем на 52,5% — с $17,8 \pm 2,3$ баллов до $8,46 \pm 2,1$ баллов ($p < 0,01$). С учетом результатов анализа шкалы Спилберга выраженная положительная динамика отмечена в отношении соматогенной астении (у 19 больных), нозогений (у 20 пациентов), неврастении (у 3-х человек), соматоформных расстройств (у 5 пациентов) и умеренно выраженных тревожно-депрессивных расстройств (у 20 больных).

У 48 из 62 пациентов 2-й группы (77,4%), у которых при первичном исследовании были выявлены признаки легких и умеренно выраженных когнитивных расстройств, в конце лечения отмечено заметное улучшение памяти, внимания и умственной работоспособности.

Аналогичные данные были получены при оценке результатов лечения по шкалам HADS (табл. 5). Так, общий средний балл по шкале депрессии уменьшился на 38,2% (с $10,2 \pm 1,4$ балла до $6,3 \pm 1,1$ баллов), а по шкале тревоги — на 27,4% (с $8,4 \pm 0,7$ баллов до $6,1 \pm 0,9$ балла) ($p < 0,05$). При этом у 71 (86,6%) пациента при повторном обследовании тревога и депрессия не выявлялись и лишь у 11 больных (13,4%) сохранялись легкие депрессивные расстройства.

По результатам опросника SF-36 у большинства больных 2-й группы на фоне лечения Пантогамом актив

Таблица 5. Динамика выраженности тревожно-депрессивных расстройств у больных ХСН 2-й группы на фоне лечения Пантогамом актив (по данным шкалы HADS, в баллах)

Функциональный класс ХСН	Шкала тревоги HADS			Шкала депрессии HADS		
	Исходные данные	После лечения	Р	Исходные данные	После лечения	Р
II ФК по NYHA	8,1±0,6	6,1±0,8	<0,05	9,9±0,8	6,2±1,1	<0,05
III ФК по NYHA	8,6±0,8	6,2±1,0	<0,05	10,5±1,2	6,4±1,1	<0,05
II-III ФК по NYHA	8,4±0,7	6,1±0,9	<0,05	10,2±1,4	6,3±1,1	<0,05
По группе в целом:	8,4±0,7	6,1±0,9	<0,05	10,2±1,4	6,3±1,1	<0,05

Таблица 6. Динамика показателей качества жизни у больных 2-й группы на фоне лечения Пантогамом актив (по данным опросника SF-36)

Показатель оценки качества жизни	Исходные данные	После лечения	P
Физическое функционирование	38,4±4,0	52,0±3,7	<0,05
Ролевое физическое функционирование	29,7±4,3	52,1±3,9	<0,01
Переносимость боли	38,6±3,6	49,2±2,9	<0,05
Общее здоровье	31,2±3,6	43,8±3,1	<0,05
Жизнеспособность	37,2±3,3	49,1±2,9	<0,05
Ролевое эмоциональное функционирование	32,6±4,3	65,9±4,0	<0,001
Психическое здоровье	41,3±3,1	53,3±2,8	<0,05

отмечена достоверная положительная динамика таких показателей как физическое, ролевое физическое и ролевое эмоциональное функционирование, жизнеспособность, общее и психическое здоровье, болевой синдром и др. (табл. 6). Таким образом, улучшение качества жизни больных ХСН ассоциировалось со снижением выраженности тревожно-депрессивных расстройств. Интересно, что между отдельными показателями опросника SF-36 и средним баллом шкалы HARS выявлялась обратная связь (коэффициент корреляции Спирмена от 0,388 до 0,706; $p < 0,01$).

Эти данные подтверждались при оценке результатов лечения по шкалам общего терапевтического эффекта CGI. Так, согласно шкале CGI-I «значительное улучшение» выявлено у 23 (28,0%), «существенное улучшение» — у 40 (48,8%) и «незначительное улучшение» — у 19 (23,2%) больных ХСН, преимущественно у тех пациентов, у которых после лечения сохранялись признаки легких депрессивных расстройств.

Эти данные ассоциировались с динамикой тяжести психопатологических расстройств по шкале CGI-S: к концу исследования средний балл CGI-S снизился с 3,8 до 2,2 баллов ($p < 0,05$).

Выраженное снижение признаков депрессивных расстройств у больных ХСН 2-й группы на фоне лечения сопровождалось существенной положительной динамикой всех основных показателей ВРС (см. табл. 2). Происходило достоверное увеличение средних значений SDNN, SDANN (на 12,1%; $p < 0,05$) и особенно маркеров парасимпатической активности (rMSSD и pNN50) ($p < 0,001$), что отражало отчетливую тенденцию к восстановлению баланса обоих звеньев ВНС и существенному снижению гиперактивации симпато-адреналовой системы (САС).

Это, видимо, явилось одной из причин умеренного антиаритмического эффекта лечения (см. табл. 3). Так, на фоне приема Пантогама актив отмечена тенденция к уменьшению числа больных с НЖЭ (с 28 до 20 человек) и ЖЭ 2-5 класса по классификации В. Lown и M. Wolf (с 14 до 9 пациентов). Средняя частота НЖЭ в сутки у больных, имевших это нарушение ритма, достоверно уменьшилось на 18,2% ($p < 0,05$), а среднее число ЖЭ — на 13,0% ($p < 0,05$).

Одновременно у большинства больных 2-й группы (у 49 из 82 человек, 59,7%) отмечено статистически значимое увеличение дистанции 6-минутной ходьбы в среднем на 16,3% ($p < 0,01$) — с $288 \pm 9,4$ м до $335 \pm 8,9$ м.

Тем не менее, при анализе результатов повторного ЭхоКГ-исследования (см. табл. 4) существенной динамики таких показателей как ММЛЖ, размеры камер сердца, ИС, признаки систолической и диастолической дисфункции ЛЖ обнаружено не было.

Отсутствовала также динамика уровня систолического АД (с $143 \pm 3,2$ мм рт.ст. до $144 \pm 3,5$ мм рт.ст.) и диастолического АД (с $85 \pm 2,6$ мм рт.ст. до $83 \pm 2,0$ мм рт.ст.).

Эти данные вполне согласуются с результатами работ [6, 15] и подтверждают высказанное ранее предположение об отсутствии прямого влияния депрессивных расстройств у больных ХСН на функциональное состояние ЛЖ. Тем не менее, окончательное решение этого вопроса требует более длительного наблюдения и лечения больных ХСН.

Добавим, что в ходе терапии Пантогамом актив серьезных нежелательных побочных эффектов, требовавших отмены препарата, выявлено не было. У 4 больных (4,9%) отмечалась легкая тошнота, а у 5 пациентов (6,1%) — некоторые трудности засыпания, вызванные очень поздним приемом последней дозы ноотропа. Эти побочные эффекты наблюдались в течение первых 5-7 дней приема препарата, а затем проходили самостоятельно.

Таким образом, в результате курсового лечения больных ХСН препаратом Пантогам актив в средней дозе 1500 мг в сутки у большинства пациентов с признаками депрессии наблюдается значительная редукция тревоги и тревожно-депрессивных расстройств, повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение вегетативной регуляции функций сердца и снижение частоты наджелудочковых и желудочковых аритмий, что сопровождается заметным улучшением качества жизни.

Следует подчеркнуть, что эффект курсового приема Пантогама актив у больных ХСН вполне сопоставим

с аналогичным эффектом современных антидепрессантов, например селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), способных, как известно, улучшать не только депрессивные симптомы, но и влиять на функцию тромбоцитов, иммунную систему и нейрогормональную активацию и улучшать прогноз больных ХСН, перенесших ИМ [13, 14, 17]. Тем не менее, преимуществом применения Пантогама актив является мультимодальность его действия, хорошая переносимость 8-недельного курса лечения, чрезвычайно редкое возникновение нежелательных побочных эффектов, а также вполне приемлемая стоимость препарата.

Выводы

1. Наличие у больных ХСН признаков тревожно-депрессивных расстройств сопровождается более выраженными нарушениями вегетативной регуляции функций сердца, несбалансированной гиперсимпатикотонией, более частым возникновением наджелудочковых и желудочковых аритмий, снижением толерантности к физической нагрузке, увеличением частоты госпитализаций и снижением качества жизни.

2. В результате курсового лечения больных ХСН препаратом Пантогам актив у большинства пациентов с ХСН и признаками тревоги и депрессии наблюдается значительная редукция умеренно выраженных тревожно-депрессивных расстройств, повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение вегетативной регуляции функций сердца и снижение частоты наджелудочковых и желудочковых аритмий, что сопровождается заметным улучшением качества жизни.



Список литературы:

- Агеев Ф.Т. и др. Больные с ХСН в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). Сердечная недостаточность. 2004; 5(1): 4-7.
- Бакаев Р.Г. «Особенности формирования, прогрессирования и результатов длительной медикаментозной терапии ХСН у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда». Автореф. дисс. докт. М., 2010; 50 с.
- Бурячковская Л.И. Активация тромбоцитов и маркеры воспаления у больных ишемической болезнью сердца с депрессией. Терапевтический архив. 2006; 78(10): 9-14
- Васюк Ю.А., Довженко Т.В., Школьник Е.Л. Депрессии при ХСН ишемического генеза. Сердечная недостаточность. 2004; 5(3): 141-147.
- Васюк Ю.А., Довженко Т.В. Особенности патогенетической взаимосвязи депрессии и сердечно-сосудистых заболеваний. Психические расстройства в общей медицине. 2007; 2(1): 1-11.
- Гаева Д.Б. Влияние медикаментозной коррекции депрессии на качество жизни пациентов, страдающих гипертонической болезнью, осложненной ХСН. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М. 2011; 27 с.
- Ковалев Г.И. с соавт. Качественные и количественные взаимодействия пантогама и Пантогама актив с рецепторами нейромедиаторов in vitro. Ж. Неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2012; 112(3): 39-43.
- Медведев В.Э., Албантова К.А. Пантогам актив при лечении невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств у больных кардиологического стационара. Психические расстройства в общей медицине. 2009; 2: 40-43.
- Медведев В.Э., Зверев К.В. «Возможности ноотропной терапии пограничных психических расстройств у пациентов, перенесших острый коронарный синдром в условиях кардиологического стационара». Архивъ внутренней медицины. 2013; 1(9): 40-48.
- Оганов Р.Г. Депрессия в кардиологии: больше, чем фактор риска. Росс. Нац. конгресс кардиологов: Мат-лы конгресса. М., 2003: 1-4.
- Пантогам и Пантогам актив. Клиническое применение и фундаментальные исследования. Под ред. В.М. Копелевича. М.: Триада-фарм, 2009: 129-139.
- Петрова Н.Н., Кутузова А.Э. Психосоматические аспекты ХСН. Психические расстройства в общей медицине. 2011; 2: 23-28.
- Погосова Г.В. Депрессия новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти. Кардиология. 2002; 4: 86-91.
- Погосова Г.В. Депрессия у больных ишемической болезнью сердца и новые возможности ее лечения. Consilium Medicum. 2002; 4(5): 22-26.
- Чазов Е.И. [и др.] Программа КООРДИНАТА (клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца): результаты терапевтической части многоцентрового исследования. Тер. арх. 2006; 78(4): 38-44.
- Шварц Ю.Г., Акимова Н.С., Мартынович Т.В. Анализ изменения белого вещества головного мозга и когнитивных расстройств у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца. Саратовский научно-медицинский журнал. 2013; 9(1): 78-82.
- Янковская В.Л. Депрессия и ХСН. Молодой ученый. 2014; 17: 223-227.
- Allman E., Berry D., Nasir L. Depression and coping in heart failure patients: a review of the literature. J. Cardiovasc. Nurs. 2009; 24(2): 106-117.
- Blumenthal J.A., Lett H.S., Babyak M.A. et al. Depression as a risk factor for mortality after coronary artery bypass surgery. Lancet 2003; 362: 604-609.
- Carney R. Depression, Heart Rate Variability, and Acute Myocardial Infarction. Circulation. 2001; 104: 2024-2028.
- LeMaitre J.P. Change in circulating cytokines after 2 forms of exercise training in chronic stable heart failure. Am. Heart. J. 2004; 14: 100-105.
- Rutledge T. et al. Depression in Heart Failure. A Meta-Analytic Review of Prevalence, Intervention Effects, and Associations With Clinical Outcomes. J. Am. Coll. Cardiol. 2006; 48(8): 1527-1537.
- Junger M. Depression increasingly predicts mortality in the course of congestive heart failure. Eur. J. Heart Fail. 2005; 7: 261-267.
- Johnson T.J. Depression predicts repeated heart failure hospitalizations. J. Card. Fail. 2012; 18(3): 246-252.

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

Т.Я. Чернобровкина*, Я.Д. Янковская

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

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК. СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

T.Y.Chernobrovkina*, Y.D.Yankovskaya

Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, medical faculty, Moscow, Russia

HEPATOCELLULAR CARCINOMA. RECENT ADVANCES IN DIAGNOSIS AND TREATMENT

Резюме

В аналитическом обзоре описаны механизмы гепатоканцерогенеза. Представлена классификация гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), этиология, диагностическая тактика при подозрении на ГЦК и варианты лечения. Основными факторами риска развития ГЦК при HBV-инфекции считают — цирроз печени (ЦП), мужской пол, возраст старше 50 лет, уровень HBV DNA > 104 копий/мл, положительный HBeAg в сыворотке крови, генотип С HBV, мутации в области core promoter, повышенную активность АЛТ в крови. В обзоре представлен клинический случай ГЦК у больной с хроническим гепатитом С и исходом в цирроз печени.

Ключевые слова: Гепатоцеллюлярная карцинома, скрининг, HBV-инфекция, HCV-инфекция, гепатоканцерогенез, альфафетопротеин, лечение ГЦК

Abstract

In analytical review describes the pathogenic mechanisms of hepatocarcinogenesis and some risk factors of grow more serious progress of HCC. There modern classifications of HCC, aetiology, some of diagnostic methods in suspicion on HCC and different variants of treatment by means of medical drugs and nonmedical tactics are presented. The main risk factors for the development HCC — liver cirrhosis, man, the age of 50 year, HBV DNA > 104 copies/ml, positive HBeAg in blood serum, genotype С HBV, mutations in the area core promoter, increased activity ALT. The clinical example of patient with HCC and the outcome of liver cirrhosis are illustrated.

Key words: Hepatocellular carcinoma, screening, HBV-infection, HCV-infection, hepatocarcinogens, alfafetoprotein, treatment HCC

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-63-69

HiTT — высокочастотная термотерапия, LiTT — лазерная термотерапия, PEI — инъекции этанола, TAE, TACE — трансартериальная химиоэмболизация, TAC — трансартериальная гемоперфузия, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АФП — альфа-фетопротеин, АФП-L3 — альфа-фетопротеин-L3, ГГТ — гамма-глутамилтранспептидаза, ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома, ДКП — дес-гамма-карбоксипротромбин, ЛГД — лактатдегидрогеназа, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПТИ — протромбиновый индекс, ПЦР — полимеразная цепная реакция, РЧА — радиочастотная абляция, СРБ — С-реактивный белок, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЦП — цирроз печени, ЩФ — щелочная фосфатаза, ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия

Частота гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) достигает 95% среди всех первичных злокачественных новообразований печени [3]. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является одной из наиболее распространенных форм рака, занимая 5-е место по распространенности, 3-е — по числу летальных исходов среди злокачественных новообразований печени и 4-е место среди причин смерти у больных циррозом печени (ЦП), что требует разработки мер ее ранней профилактики и лечения. В России ежегодно регистрируется порядка 6 000 пациентов с диагнозом ГЦК [1, 2].

Во всем мире HBV-инфекция по-прежнему является ведущим причинным фактором развития ГЦК, и на ее долю приходится 50-55% случаев из 75-80% всех вирусных гепатотропных инфекций [5, 18]. Основными факторами риска развития ГЦК при HBV-инфекции считают — цирроз печени (ЦП), мужской пол, возраст старше 50 лет, уровень HBV DNA > 104 копий/мл, положительный HBeAg в сыворотке крови, генотип С HBV, мутации в области core promoter, повышенную активность АЛТ в крови. Механизмы гепатоканцерогенеза при HBV-инфекции

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

в настоящее время активно изучаются. Известно, что естественный репликативный цикл HBV проходит через интеграцию вирусного генома в хромосомную ДНК хозяина, вызывая точечные мутации, транслокации и делеции в различных участках внедрения вирусной ДНК. Однако молекулярный механизм злокачественной трансформации при HBV остается неясным. Также отмечено, что HBsAg оказывает ингибирующее действие на функцию антионкогена p53, который участвует в супрессии клеточного деления [18]. Хроническое течение HBV-инфекции приводит к прогрессирующему воспалению печени, развитию фиброза, ЦП и, в конечном итоге, ГЦК.

Вторым по частоте во всем мире и первым в странах Западной Европы, США и Японии этиологическим фактором ГЦК является HCV-инфекция. Естественная эволюция заболевания при отсутствии или слабо выраженном фиброзе подразумевает формирование ЦП у 1/3 больных в течение 10-20 лет, в то время как развитие ЦП при наличии выраженного фиброза печени наблюдается у большинства больных в течение 5-10 лет [28]. ГЦК при HCV-инфекции в подавляющем большинстве наблюдений формируется на фоне ЦП с частотой 1-4% в год, а за 5 лет наблюдения 13% больных с ЦП класс А по Чайлду-Пью демонстрируют формирование первичного рака печени [9].

Описаны вероятные механизмы злокачественной трансформации на фоне HCV-инфекции: взаимодействие core-протеина вируса гепатита С с геномом клетки (клетками H-ras p53) и повреждение генома в реакциях перекисного окисления. Ядерный белок HCV может вмешиваться в процессы передачи сигнала, регуляции роста и апоптоз. Высокая экспрессия ядерного белка приводит к возникновению ГЦК даже в отсутствие некроза и воспалительной реакции в печени. Ядерный белок снижает экспрессию антионкогена p53, подавляя апоптоз и способствуя, таким образом, клеточному росту. Наиболее часто ГЦК развивается при 1b-генотипе HCV. Больные с этим генотипом вируса также плохо отвечают на противовирусную терапию интерфероном. Доказано, что NS5A белок 1b-генотипа может блокировать интерферонзависимую протеинкиназу, которая, в свою очередь, запускает противовирусный ответ и является супрессором опухоли [3]. Факторами риска развития ГЦК при HCV-инфекции считаются мужской пол, возраст пациента старше 50 лет, высокая гистологическая активность, выраженный фиброз.

По данным литературы зарубежных исследователей, HBV-инфекция способствует развитию ГЦК как посредством повторяющихся циклов воспаления, сопровождающихся гибелью клеток (гепатоцитов) и регенерацией (непрямой путь), так и путем интеграции HBV в геном инфицированной клетки (прямой путь). В свою очередь, в отличие от HBV-инфекции,

HCV-инфекция способствует развитию ГЦК только непрямым путем. В результате у пациентов с HCV-инфекцией ГЦК почти всегда диагностируется на фоне ЦП, в то время как у 30% больных HBV-инфекцией ГЦК может возникнуть на фоне цирротически неизмененной печеночной ткани [7]. Помимо различий в механизмах канцерогенеза ГЦК, вызванной хронической HBV- или HCV-инфекцией, существуют также некоторые особенности, связанные с клиническими характеристиками данной злокачественной опухоли. Так, доля мужчин, заболевших ГЦК на фоне HBV-инфекции, выше, чем соответствующая доля мужчин среди больных ГЦК, сформировавшейся на фоне HCV-инфекции [26]. Кроме того, многочисленные исследования показали, что ГЦК развивается в среднем на 10 лет раньше у лиц, инфицированных HBV, чем у лиц, инфицированных HCV. Данные различия, возможно, объясняются фактом более раннего инфицирования вирусом гепатита В, чем вирусом гепатита С, которое осуществляется преимущественно вертикальным путем [13, 26]. Кроме того, размер первичного рака печени, характеристики его роста также имеют ряд отличий между пациентами с ГЦК, вызванной HBV- или HCV-инфекцией. В большинстве случаев у лиц с ГЦК, возникшей на фоне хронического гепатита С, опухоли солитарные, небольших размеров, с наличием капсулы, в то время как опухоли, развившиеся у больных хроническим гепатитом В, мультинодулярные и часто имеют инфильтративный рост [15, 24].

Клинические проявления ГЦК варьируют от бессимптомного течения до выраженной картины печеночной недостаточности. Обычно опухоли малого размера (до 2 см) протекают без клинических симптомов, а при опухоли больше 2 см больные жалуются на длительную слабость, снижение аппетита, снижение веса, субфебрилитет, дискомфорт и тяжесть в верхних отделах живота. ГЦК также может проявляться увеличением печени, анемией, повышением активности печеночных ферментов. У пациентов с диагностированным циррозом печени (желтуха, пальмарная эритема, телеангиоэктазии, гинекомастия, асцит, варикозное расширение вен) развитие ГЦК может быть заподозрено по внезапному усилению признаков печеночной недостаточности.

В клинической практике стандартной считается Барселонская классификация ГЦК, одобренная Американской и Европейской ассоциациями по изучению болезней печени. В этой классификации выделяют 5 стадий ГЦК: 0 — самая ранняя (рак in situ), А стадия — ранняя (1-3 очага менее 3 см), В стадия — промежуточная (более 3 очагов), С стадия — поздняя (опухоль распространяется за пределы печени, инвазия воротной вены) и D — терминальная, каждой из которой соответствует определенная тактика лечения. На самой ранней стадии 5-летняя выживаемость после резекции печени составляет 90% с очень

низкой частотой рецидивов (8% в течение 3-х лет). На ранней стадии ГЦК при верном отборе больных 5-летняя выживаемость после резекции, трансплантации печени и чрескожной деструкции равна 50-70%. Выживаемость больных с промежуточной стадией ГЦК составляет 16-20 месяцев. На поздней стадии ГЦК медиана выживаемости равна 6 месяцам и зависит от класса печеночной недостаточности по Чайлду-Пью. У больных с циррозом печени и ГЦК лечебная тактика определяется согласно классификации тяжести поражения печени по Чайлду-Пью.

Для ранней диагностики ГЦК у пациентов с высоким риском развития первичного рака печени (больные хроническим гепатитом В или С и циррозом печени вне зависимости от этиологии) рекомендуется измерение сывороточного уровня альфа-фетопротеина (серологический скрининг, АФП) с применением ультразвукового исследования органов брюшной полости 1 раз в полгода. Подтверждением эффективности проведения такого скрининга могут служить данные ряда исследований [1, 3]. Так, в рандомизированном контролируемом испытании, осуществленном в Китае и включающем лиц с HBV-инфекцией, вероятность выживаемости больных, подвергшихся скринингу, составила 46,4%, в то время как вероятность выживаемости контрольной группы, не подвергшейся скринингу, составила 0% [2].

АПФ был открыт в 1956 г. Bergstrand и Czar. APF представляет собой гликопротеин с молекулярной массой около 70 кДа, синтезируемый в эндодермальных клетках желточного мешка в ходе раннего развития плода, а затем — в эмбриональных гепатоцитах [18]. Первые сведения о пригодности APF в качестве диагностического маркера ГЦК были получены в 1961 г. Г. И. Абелевым [2]. Патологическое повышение уровня данного маркера наблюдается во время регенерации печени или при гепатоканцерогенезе. Обширные данные свидетельствуют о том, что повышение уровня сывороточного APF сопутствует различным заболеваниям печени (вирусным гепатитам, циррозу печени, опухолям печени, а также метастазам).

Однако у 40-50% больных не отмечается повышения уровня APF (норма <10 нг/мл) даже при значительном объеме опухолевой массы, у 1/3 больных его уровень не превышает 400 нг/мл и только у 1/5 больных достигает высокодиагностических значений (>400 нг/мл). Уровень APF больше 400 нг/мл считается диагностическим положительным критерием ГЦК и является также отрицательным прогностическим признаком, коррелируя со стадией заболевания [6]. Чувствительность и специфичность метода при уровне АФП более 100 нг/мл составляют 21% и 93% соответственно. В этой связи УЗИ является более чувствительным и специфичным методом, показатели составляют соответственно 78% (чувствитель-

ность) и 93% (специфичность) [28]. В настоящее время используются компьютерная томография и магнитно-резонансная томография с контрастированием, диагностическая ценность которых зависит от размеров очагов. Так, например, если опухоль больше 2 см в диаметре, точность МРТ превышает 90%, если же опухоль меньше 2 см, этот показатель падает до 33%. Из этого следует необходимость разработки новых направлений в лабораторной диагностике ГЦК. Одним из новых маркеров является дес-гамма-карбоксипротромбин (ДКП), повышение уровня которого наблюдается у 67% больных ГЦК, причем только у 8% больных с малыми размерами опухолей (<2 см). ДКП также известен как PIVKA-II (протеин, индуцируемый отсутствием витамина К или антагонистом-II), патологический неактивный протромбин с недостаточным карбоксилированием 10 остатков глютаминовой кислоты на N-концах, что является результатом посттрансляционного дефекта предшественника протромбина в клетках гепатоцеллюлярной карциномы. В 1984 году Liebman и соавторы впервые описали высокий уровень ДКП как у пациентов с первично диагностированной ГЦК, так и в случаях рецидива ГЦК. Авторы данного наблюдения предположили возможное использование ДКП в качестве диагностического маркера для определения ГЦК [9]. ДКП синтезируется клетками ГЦК и в отличие от АФП не увеличивается при неонкологических заболеваниях печени, включая гепатиты и цирроз [7, 25]. Значительное увеличение концентрации ДКП в сыворотке крови наблюдается в 50-60% всех случаев ГЦК и только в 15-30% у больных с ранней ГЦК. Nakagawa и соавторы показали, что чувствительность ДКП для определения ГЦК составляет 48-62%, специфичность 81-98% [26]. При ДКП выше 125 mAU/ml чувствительность данного маркера достигает 89% и специфичность 95% [13]. Рекомендуемый уровень ДКП для выявления ГЦК составляет ≥ 40 mAU/mL [25]. Учитывая то, что связь между сывороточным АФП и ДКП отсутствует, комбинация данных биомаркеров повышает уровень определения ГЦК [13, 24]. Кроме того, высокий уровень ДКП коррелирует с наличием инвазии раковых клеток в портальную вену и, как результат, с неблагоприятным прогнозом [15], а также с наличием рецидива ГЦК после проведенного хирургического лечения [15].

Альфа-фетопротеин-L3 (АФП-L3) является L3-фракцией альфа-фетопротеина, увеличение которой наблюдается у больных хроническими заболеваниями печени и ГЦК. Повышение уровня АФП-L3 в сыворотке крови может отмечаться и при неопухолевых внепеченочных заболеваниях (диабет, панкреатит, гипотиреоз). Впервые измерение АФП-L3 для диагностирования ГЦК было предложено Taketa и соавторами в 1990 году [12]. Чувствительность и специфичность АФП-L3 при уровне интерпретации маркера 15% варьирует от 75% до 96,9% и от

90 до 92% соответственно [11, 22]. По сравнению с АФП показатель АФП-L3 обладает более высокой специфичностью, но схожей чувствительностью. Совместное определение ДКП и АФП-L3 в сыворотке крови является эффективным способом для выявления ГЦК небольших размеров (2 см и менее) [21, 30]. Кроме того, опухоли, синтезирующие АФП-L3, характеризуются более быстрым ростом, большими размерами, низкой дифференцировкой и наличием отдаленных метастазов по сравнению с опухолями без синтеза АФП-L3 [4, 8]. Однако сложности в осуществлении измерения уровня АФП-L3 и невозможность определения АФП-L3 у больных с уровнем АФП < 30 нг/мл ограничивают широкое применение данного биомаркера в клинической практике.

Актуальными являются также вопросы терапии ГЦК, которые зависят от стадии болезни, факторов риска и функциональных резервов печени. Методы чрескожной деструкции опухоли предназначены для пациентов с ГЦК на ранней стадии. Помимо инъекции этанола (PEI) в ГЦК может вводиться уксусная кислота или горячий раствор поваренной соли. В течение последнего десятилетия в качестве альтернативы химическому некрозу разработаны различные методики термического воздействия: радиочастотная абляция (РЧА), высокочастотная термотерапия (HiTT), а также лазерная термотерапия (LiTT). Все эти чрескожные манипуляции высокоэффективны, технически просты и сопровождаются низким риском осложнений. Как правило, для полной абляции ГЦК достаточно однократного вмешательства. Процедура выполняется под контролем ультразвука и обеспечивает полный некроз опухоли в 70-80%, 5-летнюю выживаемость 40-70% больных при единичных опухолях диаметром не более 3 см. При более крупных опухолях добиваются (3—5 см) ремиссии примерно у 50% пациентов. Метаанализ результатов нескольких рандомизированных исследований показал, что 3-летняя выживаемость после РЧА выше, чем после PEI [29]. Оба метода сравнимы лишь в отношении ГЦК размером < 2 см в диаметре, причем размер зоны некроза легче прогнозировать при РЧА. В связи с этим стандартом локальной деструкции признана методология РЧА [10].

Трансплантация печени считается одним из лучших методов лечения ГЦК, т.к. одновременно решается проблема и с опухолью, и с фоновым предраковым состоянием, таким как цирроз, сводя риск рецидива к минимуму. Прогноз зависит от времени нахождения больных в листе ожидания. При прогрессивном течении ГЦК к моменту подхода очереди на трансплантацию она зачастую уже не может быть выполнена. Различные исследования указывают на то, что с помощью предварительной чрескожной абляции период ожидания может быть увеличен без негативного влияния на прогноз после трансплантации. Существует несколько критериев отбора боль-

ных для трансплантации печени: предложенные Объединенной сетью по распределению донорских органов, Калифорнийским Университетом в Сан-Франциско, шкала MELD (модель терминальной стадии болезни печени в США). И, несмотря на расширение критериев отбора больных к трансплантации, дефицит трупной печени и даже пересадка печени живого донора требуют дальнейшего изучения этого метода терапии ГЦК.

Трансартериальная химиоэмболизация (ТАЕ, ТАСЕ) или трансартериальная гемоперфузия (ТАС) даже в случае превосходных результатов однократных или повторных ТАСЕ расцениваются как паллиативная мера. Через катетер в снабжающую опухоль ветвь печеночной артерии вводят смесь раствора химиопрепарата с эмульсией липиодола, которая вследствие преходящей окклюзии сосуда задерживается преимущественно раковыми клетками. На эффективность терапии не влияет выбор химиопрепарата (митомин, доксорубин или эпирубин) и окклюдировочного вещества. Эффективность ТАСЕ зависит от печеночной функции [Child A], отсутствия инвазии в сосуды и экстрапеченочных метастазов [14]. Новую эру трансартериальной интервенции открывает использование «выделяющих лекарственные средства шариков» («drug-eluting-beads», DEB-TACE) — нерассасывающихся, нагруженных химиотерапевтическим препаратом гидрогелевых сфер. Преимущество перед классической ТАСЕ заключается в замедленном высвобождении и более высокой внутриопухолевой концентрации цитостатика. В рандомизированном контролируемом исследовании 2 фазы через 6 месяцев от начала лечения (первичная конечная точка) не было обнаружено достоверных различий между классической ТАСЕ и DEB-TACE. Тем не менее, в группе пациентов, которым назначались «drug-eluting-beads», зафиксировано больше случаев ответа опухоли на лечение, а также отмечена менее выраженная гепатотоксичность [27]. В ряде исследований изучалась комбинация ТАСЕ с локальной абляцией. Недавно проведенный метаанализ 10 рандомизированных контролируемых исследований подтвердил снижение частоты рецидивов через 1, 2 и 3 года после комбинированной терапии [16]. В отдельных случаях, особенно у пациентов с ГЦК > 3 см, такие результаты позволяют рекомендовать комбинацию ТАСЕ с абляцией. Согласно данным, полученным на 83 пациентах с ГЦК, комбинация ТАСЕ с правастатином увеличивает продолжительность жизни больных с 9 до 18 месяцев [17]. Однако этот факт до сих пор не подтвержден ни в одном другом крупном исследовании. Еще одна перспективная комбинация — ТАСЕ и сорафениб — в настоящее время проходит испытания 3 фазы.

Особым вариантом трансартериальной интервенции является введение 131 йод-липидола или микросфер с иттрием 90 (селективная внутренняя луче-

вая терапия — SIRT). Источник бета-излучения иттрий 90 наносится на микросферы из искусственной смолы (SIR-SpheresR) или на стеклянные микросферы (TeraSpheresR), причем последние, ввиду низкого эмболического эффекта, могут использоваться и при тромбозе воротной вены. Метод заключается во введении в долевые или сегментарные ветви печеночной артерии микросфер, содержащих иттрий 90, с целью облучения опухоли с ограниченным воздействием на соседнюю здоровую ткань. SIRT ведет к уменьшению размеров опухоли и в ряде случаев делает возможным проведение вторичного хирургического лечения (резекции или трансплантации) [19]. Данный метод по сравнению с классической TACE отличается лучшей стабилизацией состояния и меньшей токсичностью [8]. Так как доказательная база по SIRT базируется на данных ретроспективных исследований, ее место в терапии ГЦК точно не установлено.

В последнее время большое число исследований посвящено эффективности молекулярных методов лечения ГЦК, как в моноварианте, так и в сочетании с химиотерапией. Достоверное улучшение прогноза при метастатической ГЦК (выживаемость 10,7 vs 7,9 месяца) впервые продемонстрировано на 602 пациентах с циррозом печени (Child-A) для сорафениба [23]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании сорафениб (нексавар) назначался в дозе 800 мг/сут в 2 приема до еды. Побочные явления были удовлетворительно переносимыми. У 71% пациентов на сорафенибе по сравнению с 61% больных, получавших плацебо, была отмечена стабилизация роста опухоли. Результаты данного исследования подтверждены азиатским исследованием 3 фазы [20]. Все это позволило отнести сорафениб к препаратам выбора при метастатической ГЦК.

Клинический пример

Больная К., 59 лет обратилась к инфекционисту в медицинский центр 03.02.2012г. с жалобами на слабость, боли в коленных суставах, кровоточивость из носа и десен. В анализах крови повышена активность АЛТ до 115 Ед/л и впервые выявлены антитела к HCV-инфекции. При тщательном расспросе пациентка также жаловалась на снижение аппетита, бессоницу, отечность голеней, сухость кожных покровов, периодическое подташнивание, изжогу и тяжесть в эпигастрии после еды, периодическое потемнение мочи. Первое повышение печеночных ферментов пациентка отмечала в декабре 2010 г. Самостоятельно принимала эсливер, карсил и расторопшу.

Из анамнеза: пациентка страдает избыточным весом, сахарным диабетом 2 типа (принимает сиофор 500 мг и диабетон 60 мг, сахар крови 6,9 мкмоль/л), гипертонической болезнью 2-й стадии (принимает нолипрел А, леркамен 10 мг, рабочее АД 140/90 мм рт.ст.), хроническим колитом и мочекаменной болезнью. Из эпиданамнеза известно, что всю молодость была донором крови, переливание крови отрицает, последние 3 года активно занималась протезированием зубов. Желтуху ранее отрицает.

При осмотре: состояние больной расценено как средней тяжести, температура тела 36,4°C, рост 155 см, вес 102 кг. Склеры субиктеричные. Кожные покровы с сероватым оттенком, множественные пигментные пятна, геморрагий нет. Пальмарная эритема. Отмечается пастозность голеней. Язык обложен бело-желтым налетом. Живот мягкий, увеличен в объеме за счет подкожно-жировой клетчатки. При пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Пе-

Таблица 1. Результаты показателей крови больной К. в динамике заболевания

Дата обследования	03.02.2012	16.04.2012	26.05.2012	08.08.2012	24.11.2012	10.02.2013
Показатели крови						
Лейкоциты (4,5-11×10 ⁹)	4,07	3,4	5,1	3,6	4,5	4,2
Гемоглобин (117-150 г/л)	130	132	130	142	136	134
Тромбоциты (150-350×10 ¹²)	133	94	118	97	101	98
СОЭ (0-20 мм/ч)	4	14	14	10	9	10
Общий белок (60-80 г/л)	80	-	77	-	75	76
Альбумин (35-52 г/л)	36	35	35	34	35	35
Общий билирубин (0-20 мкмоль/л)	23	27	24	25	23	19
Прямой билирубин (0-8,6 мкмоль/л)	9	10	11	9	10	-
АЛТ (0-35 Ед/л)	93	95	95	68	98	118
АСТ (0-35 Ед/л)	103	106	102	107	97	131
ГГТ (<32 Ед/л)	90	-	63	-	56	120
ЩФ (42-98 Ед/л)	125	-	125	127	117	110
ЛДГ общая (100-190 Ед/л)	304	-	298	-	278	-
ПТИ (70-120%)	80	86	75	75	87	82
АФП (<40 МЕ/мл)	101	157	330	459	858	<40

чень — правая доля по краю правой реберной дуги, пальпируется увеличенная левая доля. Селезенка не пальпируется. Стул окрашен, склонность к запорам.

Больной назначено дополнительное обследование: УЗИ органов брюшной полости, ЭГДС, клинический анализ крови, биохимия крови (АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин, ГГТ, ЩФ, ЛДГ, общий белок, альбумин), коагулограмма, онкомаркеры, СРБ, ПЦР диагностика гепатита С с генотипированием. Результаты динамического лабораторного обследования продемонстрированы в таблице 1.

Также проводилось исследование крови на онкомаркеры: СА 19-9, СА 125, СА 15-3 — показатели в пределах нормы; С-реактивный белок — 0,78 (0-5 мг/л); железо 42,4 (в норме 9-30 мкмоль/л, синдром перегрузки железом); антиядерные антитела и антитела к микросомальной фракции печени и почек не обнаружены; Д-димер 115 (до 200 нг/мл); выявлены антитела к *Helicobacter pylori* IgG и IgA (проведена 3-х компонентная терапия).

При УЗИ органов брюшной полости выявлена сонографическая картина хронического гепатита, микролитиаз почек. При ЭГДС — варикозное расширение вен пищевода 1 степени. ПЦР-диагностика HCV-инфекции: генотип 1, вирусная нагрузка $1,3 \times 10^5$.

Учитывая длительное течение заболевания, астеновегетативный синдром, наличие внепеченочных поражений, признаков портальной гипертензии, данных лабораторного обследования (АЛТ 93 ЕД/л; ГГТ 90; ЩФ 125; тромбоциты 133; АФП 101 МЕ/мл), больной выставлен диагноз: Хронический гепатит С, 1 генотип, с исходом в цирроз печени класс А по Чайлд-Пью. Сопутствующий диагноз: ожирение 3-й степени, Гипертоническая болезнь 2-й степени, Сахарный диабет 2-го типа субкомпенсация. Назначена поэтапная схема лечения гептралом 400 мг, фосфогливом 2,5 г, урсосодезоксихолевой кислотой 250 мг, верошпироном 25 мг, дюфалаком 30 мл, примидофилюсом, викасолом 2,0 в/м. Учитывая повышенное значение АФП в крови, больной рекомендована компьютерная томография органов брюшной полости с контрастированием для исключения образования печени.

Заключение мультиспиральной компьютерной томографии от 11.08.2012г: КТ картина гепатоспленомегалии (печень правая доля $16 \times 11 \times 14$ см, левая доля $19 \times 7 \times 6$ см; селезенка $13 \times 17 \times 12$ см), гиповаскулярное образование в 6 сегменте печени $1,6 \times 1,8$ см (субкапсулярно, незначительно накапливающее контрастное вещество); деформация желчного пузыря; лимфаденопатия.

С диагнозом «Гепатоцеллюлярная карцинома» пациентка консультирована онкологом — гепатологом, назначен 3-х месячный курс нексава 800 мг в сут-

ки в 2 приема. Переносимость перепарата была хорошая, однако на фоне терапии отмечалось увеличение уровня активности АФП до 858 МЕ/мл и увеличение образования в печени по данным КТ до 2,5 см.

20.01.2013 в Российском онкологическом центре им. Н.Н. Блохина, больной была проведена чрескожная радиочастотная деструкция опухоли. Через месяц после операции уровень активности АФП составил 20 МЕ/мл, при контрастном КТ печени: образование в 6-м сегменте не визуализируется. Через год после деструкции опухоли (20.01.2014г), у больной в крови сохраняется повышенная активность печеночных ферментов (в 2 раза выше нормы) подтверждающая активность хронической HCV-инфекции, уровень сывороточного АФП < 10 МЕ/мл, образований в печени по данным мультиспиральной КТ с контрастированием не обнаружено. Противовирусная терапия не назначалась.

Заключение

Скрининг и своевременная диагностика ГЦК у пациентов из высокой группы риска являются важными этапами, способствующими улучшению прогноза больных первичным раком печени. Для скрининга и диагностики ГЦК были предложены многочисленные опухолевые маркеры, однако только три из них (АФП, ДКП и АФП-L3) нашли применение в клинической практике. Совместное применение АФП и инструментальных (УЗИ, КТ, МРТ с контрастированием) методов исследования с частотой один раз в 6 месяцев позволяет добиться лучших результатов для определения первичного рака печени, чем использование этих методов по отдельности. Согласно критериям 2005 года, одобренным EASL, наличие образования более 2 см, выявленное одним из радиологических методов, и уровень АФП ≥ 400 нг/мл являются достоверными критериями для постановки диагноза ГЦК.

Ⓐ

Список литературы:

1. Геттуева А.А., Сторожаков Г.И., Лепков С.В., Эттингер О.А., Косюра С.Д. Влияние вирусного гепатита В и С на течение и прогноз гепатоцеллюлярной карциномы. Лечебное дело. 2012; 2: 15-19.
2. Маев И.В., Дичева Д.Т., Жилиев Е.В. и др. Трудности диагностики гепатоцеллюлярной карциномы. Consilium Med. 2010; 8: 63-66.
3. Хазанов А.И. Гепатоцеллюлярная карцинома. В кн.: Гастроэнтерология и гепатология. М., 2011; 759-766.
4. Abelev G.I. Production of embryonal serum alpha-globulin by hepatomas: review of experimental and clinical data. Cancer Res. 1968; 28(7): 1344-1350.
5. Beasley R., Hwang L., Lin C. et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22 707 men in Taiwan. Lancet. 1981; 221: 1129-1133.
6. Beasley R. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. Cancer. 1988; 61: 1942-1956.

7. Bralet M.P. et al. Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver: epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases. *Hepatology*. 2000; 32: 200-204.
8. Bergstrand C.G., Czar B. Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1956; 8(2): 174.
9. Degos F., Christidis C., Ganne-Carrie N. et al. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut*. 2000; 47: 131-136.
10. Debruyne E.N., Delanghe J.R. Diagnosing and monitoring hepatocellular carcinoma with alpha fetoprotein: new aspects and applications. *Clin. Chim. Acta*. 2008; 395(1-2): 19-26.
11. Fattovich G. et al. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97: 2886-2895.
12. Farci P., Niro G. Clinical Features of Hepatitis D. *Semin. Liver. Dis.* 2012; 32: 228-236.
13. Fattovich G., Giustina V., Christensen E. et al. Influence of hepatitis Delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. *Gut*. 2000; 46: 420-426.
14. Gorog D., Regoly-Merei J., Paku S. et al. Alphafetoprotein expression is a potential prognostic marker in hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11: 5015-5018.
15. Kew M.C. Hepatitis viruses (other than hepatitis B and C viruses) as causes of hepatocellular carcinoma: an update. *J. Viral. Hepat.* 2012; 20: 345-349.
16. Liebman H.A. et al. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1984; 310: 1427-1431.
17. Lopez J.B. Recent developments in the first detection of hepatocellular carcinoma. *Clin. Biochem. Rev.* 2005; 26: 65-79.
18. Montalto G., Cervello M., Giannitrapani L. et al. Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular carcinoma. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002; 963: 13-20.
19. Malaguarnera G. et al. Serum markers of hepatocellular carcinoma. *Dig. Dis. Sci.* 2010; 55: 2744-2755.
20. Marrero J.A. et al. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in american patients. *Hepatology*. 2003; 37: 1114-1121.
21. McMahon B.J. et al. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study. *Hepatology*. 2000; 32: 842-846.
22. Negro F., Papotti M., Taraglio S. et al. Relationship between hepatocyte proliferation and hepatitis delta virus replication in neoplastic and non-neoplastic liver tissues. *J. Viral. Hepat.* 1997; 4: 93-98.
23. Nakagawa T. et al. Clinicopathologic significance of protein induced vitamin K absence or antagonist II and alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. *Int. J. Oncol.* 1999; 14: 281-286.
24. Okuda H., Obata H., Motoike Y., Hisamitsu T. Clinicopathological features of hepatocellular carcinoma-comparison of hepatitis B seropositive and seronegative patients. *Hepatogastroenterology*. 1984; 31: 64-68.
25. Sangiovanni A., Prati G., Fasani P. et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*. 2006; 43: 1303-1310.
26. Shiratori Y. et al. Characteristic difference of hepatocellular carcinoma between hepatitis B- and C- viral infection in Japan. *Hepatology*. 1995; 22: 1027-1033.
27. Van Nieuwkerk C.M., Rauws E.A., Tytgat G.N., et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: new approaches. *New Tijdschr Geneesk.* 1996; 140(17): 922-926.
28. Yano M., Kumada H., Kage M. et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1996; 23: 1334-1340.
29. Yoshima H. et al. Structure of the asparagine-linked sugar chains of alpha-fetoprotein purified from human ascites fluid. *Cancer Res.* 1980; 40(11): 4276-4281.
30. Zhang B.H., Yang B.H., Tang Z.Y. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2004; 130: 417-422.

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

Критерии для проведения скрининговых исследований для выявления ГЦК

Носители вируса гепатита В	Африканские мужчины в возрасте 20 лет Азиатские мужчины в возрасте 40 лет и старше Азиатские/африканские женщины в возрасте 50 лет и старше Все пациенты с циррозом печени (например, с тромбоцитопенией) Семейный анамнез ГЦК
Цирроз печени, не вызванный вирусом гепатита В	Гепатит С Алкогольный цирроз Генетический гемохроматоз Неалкогольный стеатогепатит Дефицит α1-антитрипсина (ААТ) Тирозинемия
Общие положения	Наблюдение за ГЦК должно постоянно проводиться у пациентов, ранее отобранных для скринингования — даже после успешного лечения хронического вирусного гепатита у больных с циррозом печени

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК): глобальная перспектива
Ноябрь 2009

Практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации

Н.А. Былова*

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, лучевой диагностики и общей физиотерапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

КОНТРОЛЬНАЯ РАБОТА ПО ТЕРАПИИ**Задача 9**

Пациент 27 лет обратился в поликлинику с жалобами на тошноту, периодически возникающие жгучие боли за грудиной, нарушения глотания.

Указанные жалобы беспокоят в течение 3 лет. Не обследовался. Периодически принимает антациды с незначительным положительным эффектом. В течение последнего года отмечает снижение массы тела на 8 кг, частый жидкий стул, иногда с примесью слизи.

В анамнезе: в течение 4 лет страдает бронхиальной астмой, по поводу чего принимает β_2 -агонисты.

Аллергологический анамнез: аллергия на рыбу и морепродукты.

Объективно: состояние относительно удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, отеков, цианоза нет. Рост 189 см, вес 52 кг. При аускультации легких выслушиваются единичные сухие хрипы, ЧДД 16 в минуту. Тоны сердца ритмичные, АД 110/70 мм рт.ст., ЧСС 90 в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный,

увеличен в размерах за счет свободной жидкости в брюшной полости. Печень, селезенка не увеличены. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон.

При обследовании:

Общий анализ крови: гемоглобин 100 г/л, эритроциты $4,5 \times 10^{12}$ /л, MCV 70 фл, тромбоциты 200×10^9 /л, лейкоциты $6,0 \times 10^9$ /л, палочкоядерные 5%, сегментоядерные 50%, эозинофилы 35%, лимфоциты 10%, СОЭ 30 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий белок 58 г/л, альбумин 30 г/л, сывороточное железо 5 мкмоль/л, ферритин 10 мкг/л, % насыщения трансферрина — 15%.

Вопросы:

1. Предположите диагноз
2. Предложите тактику обследования
3. Рассчитайте цветовой показатель
4. Предложите причину развития данного заболевания
5. Перечислите подходы к лечению данной патологии.

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

Уважаемые коллеги!

Редакция журнала «Архивъ внутренней медицины» в 2016 году проводит 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!

Н.Т. Ватути^{1,2}, В.С. Колесников², А.А. Тараторина², Е.В. Ещенко*¹,
А.В. Филюк², Д.В. Борт²

¹ Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, кафедра внутренней медицины № 1, г. Донецк, Украина

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

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

M.T. Vatutin, V.S. Kolesnikov, A.A. Taratorina, Y.V. Yeshchenko, A.V. Filiuk, D.V. Bort

¹ M. Gorky Donetsk National Medical University, Department of Internal Medicine № 1, Donetsk, Ukraine

² Institute of Urgent and Recovery Surgery named after V.K. Gusak, Donetsk, Ukraine

FEATURES OF PNEUMONIA IN HIV-INFECTED PATIENTS

Резюме

В статье представлены особенности клиники, диагностики и лечения пневмоцистной пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов, описан клинический случай верификации диагноза у пациентки 58 лет с выраженной дыхательной недостаточностью.

Ключевые слова: пневмоцистная пневмония, вирус иммунодефицита человека, синдром приобретенного иммунодефицита, оппортунистическое заболевание

Abstract

The article presents the clinical, diagnostic and treatment features of pneumocystis pneumonia in HIV-infected patients. The clinical case of diagnosis verification in a patient 58 years old with severe respiratory failure is described.

Key words: pneumocystis pneumonia, human immunodeficiency virus, acquired immune deficiency syndrome, opportunistic disease

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-71-76

Начавшаяся в конце 70-х годов прошлого столетия как болезнь определенных групп и общественных сообществ, пандемия ВИЧ/СПИДа постепенно охватила все регионы мира. По данным Всемирной Организации Здравоохранения за 2014 г. в мире число инфицированных вирусом составило 36,9 миллиона человек. В этом же году около 2 миллионов приобрели инфекцию, а 1,2 миллиона умерли от причин, связанных со СПИДом [7].

Согласно литературным данным [9, 10] у 25-60% ВИЧ-инфицированных лиц поражаются легкие. Пневмония различного генеза является самым распространенным оппортунистическим заболеванием этой группы больных. По мере усугубления иммунодефицита риск ее развития возрастает, что значительно ухудшает долгосрочный прогноз. Поэтому **пневмония, возникающая чаще одного раза в год, считается СПИД-индикаторным заболеванием** [5]. Вместе с тем, ввиду отсутствия у врачей настороженности в отношении ВИЧ-инфекции, диагностика иммунодефицитных пнев-

моний весьма затруднительна. Пациенты, страдающие такой пневмонией, с момента обращения и до выявления истинной природы заболевания вынуждены проходить широкий круг диагностических мероприятий с целью исключения разнообразной патологии, что приводит к ухудшению их состояния и, нередко, к неблагоприятному исходу [4].

Одним из самых частых возбудителей оппортунистических пневмоний у ВИЧ-инфицированных лиц являются пневмоцисты (*Pneumocystis carinii/jirovecii*) [13]. В структуре иммунодефицитных пневмоний ВИЧ-инфицированных пневмоцистная инфекция является наиболее распространенным заболеванием, с которым приходится сталкиваться медработникам. Число больных такой пневмонией составляет от 5,6% до 8,5% всех госпитализируемых больных с диагнозом СПИД [8].

Пневмоцистоз (пневмоцистная пневмония) — вызываемая *Pneumocystis carinii/jirovecii* (*P. carinii/jirovecii*) оппортунистическая инфекция с

*Контакты. E-mail: doljenko@mail.ru. Телефон: +38050-690-21-74

преимущественным поражением легких у больных с иммунодефицитом, способная к генерализации [4]. У больных СПИДом размножение в альвеолах *P. jirovesii* часто происходит в составе смешанной инфекции (бактериальная флора, грибы), что создает патоморфологическую картину пневмоцистоза [4].

Этиология и патогенез

Таксономически пневмоцисты относят к грибам, предположительно, к актиномицетам или высшим грибам — аско- или базидиомицетам, но также для них характерны и свойства простозоев [14]. *P. carinii* — внеклеточный паразит, тропный к легочной ткани крыс, *P. jirovesii* — поражает человеческий организм [14]. Цикл развития пневмоцисты проходит через несколько форм: вегетативную (трофозоит), предцисту и цисту с внутрицистными тельцами.

Развитие пневмоцистоза определяется биологическими свойствами возбудителя и состоянием иммунной системы хозяина. Пропагандивные формы пневмоцист, которые до настоящего времени не описаны, минуют верхние дыхательные пути, достигают альвеол и начинают жизненный цикл в организме нового хозяина. Прикрепление пневмоцист к альвеолярной ткани сопровождается пролиферацией возбудителя, его взаимодействием с сурфактантом и освобождением токсических метаболитов. Интенсивно размножаясь, они постепенно заполняют альвеолярное пространство. Это ведет к появлению пенистого, «сотвидного» экссудата, повреждению мембраны альвеолярных лейкоцитов, увеличению их проницаемости и разрушению альвеолоцитов первого порядка. Плотное прилегание пневмоцист к альвеолоцитам приводит к резкому сокращению дыхательной поверхности легких [4]. Механическое повреждение интерстициальной ткани легкого возбудителем и воспалительными клетками, инфильтрация стенки альвеол мононуклеарами, а клеток интерстиция — плазматическими клетками приводят к утолщению альвеолярной стенки в 5 — 20 раз, вследствие чего развивается альвеолярно-капиллярный блок. Разрушение альвеолярно-капиллярной мембраны может приводить к быстрой диссеминации пневмоцист с основного места локализации [11].

Для построения собственной клеточной оболочки *P. jirovesii* используют фосфолипиды (ненасыщенный фосфатидилхолин) сурфактанта хозяина. Это приводит к общему повреждению сурфактантного обмена: дисбалансу в уровнях сурфактантных фосфолипидов и протеинов, гиперсекреции сурфактанта [4]. Гиперпродукция сурфактанта на фоне развивающейся дисфункции альвеолярных макрофагов приводит к заполнению альвеол относительно однородной пенистой массой. Механическое разрушение и инактивация сурфактанта белками экссудата усугубляют гипоксическое состояние тканей, активируют фиброзирование межальвеолярных перегородок. Происходит снижение секреторной функции альвеолоцитов второго порядка и возрастание их пролиферативной активности [12].

Клинико-диагностические критерии

Диагностика пневмоцистной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией сложна из-за отсутствия патогномичных клинических признаков, частого сочетанного течения нескольких оппортунистических заболеваний одновременно на фоне глубокого поражения иммунной системы при поздних стадиях ВИЧ-инфекции, а также из-за трудностей лабораторного подтверждения ввиду отсутствия точных специфических критериев. Хотя клинически её можно заподозрить по ведущим симптомам и ряду лабораторных показателей [4].

Самым важным диагностическим инструментом выявления пневмоцистной инфекции является высокая клиническая настороженность [12]. Для клинической картины пневмоцистной пневмонии в группе ВИЧ-инфицированных пациентов типично подострое начало заболевания, которое напоминает развитие банальной инфекции респираторного тракта. В начале заболевания обычно наблюдается невысокая температура, в последующем она либо повышается до фебрильных цифр, либо остается субфебрильной. Присоединяющийся приступообразный кашель имеет непродуктивный, навязчивый характер, сохраняется в течение нескольких недель или месяцев, либо становится постоянным и мучительным [6].

Одышка — наиболее ранний симптом пневмоцистной пневмонии, наблюдающийся практически у всех больных. Она нарастает постепенно: в начале заболевания возникает только при физической нагрузке, в разгаре болезни дыхательная недостаточность прогрессирует, наблюдается в покое и становится невыносимой [4].

Физикальное обследование легких заболевших часто ничем не примечательно, даже при наличии выраженной клиники и гипоксемии [6]. Перкуторно может определяться короткий оттенок звука, при аускультации изменения либо отсутствуют, либо является жесткое дыхание [2]. У некоторых больных могут быть рассеянные сухие хрипы или крепитация в задних отделах легких. При этом следует подчеркнуть, что ни одно из вторичных заболеваний с поражением легких у больных ВИЧ-инфекцией не протекает с такой выраженной дыхательной недостаточностью, как при пневмоцистной пневмонии [3].

Подтверждение диагноза этой пневмонии основано на выделении пневмоцист из биологического материала респираторного тракта. Так как пневмоцисты не могут быть культивированы, золотым стандартом диагностики пневмоцистной пневмонии является микроскопическая визуализация микроорганизма [11]. Метод иммунофлюоресцентной диагностики с использованием моноклональных антител занимает больше времени и имеет определённые погрешности [4]. Полимеразная цепная реакция с определением мРНК или ДНК микроорганизмов — один из наиболее информативных и быстрых методов диагностики пневмоцистной пневмонии [14, 12].

Бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем в сочетании с трансbronхиальной биопсией позволяет обнаружить пневмоцистоз [2]. При исследовании крови часто выявляют изменения, характерные для поздних стадий ВИЧ-инфекции: анемию, лейко-, лимфо- и тромбоцитопению. Часто отмечается повышение скорости оседания эритроцитов и повышение уровня лактатдегидрогеназы [4].

Тяжелая гипоксемия — наиболее яркий признак заболевания — парциальное давление кислорода в артериальной крови таких больных при дыхании атмосферным воздухом может падать до 70 мм рт.ст. и ниже [14], отмечается резкое снижение сатурации кислорода (SpO_2) в капиллярной крови.

Весьма интересны рентгенологические изменения в лёгких при этой патологии. В начале заболевания почти у трети пациентов рентгенологическая картина лёгких может быть нормальной. Позднее выявляют прикорневое снижение пневматизации лёгочной ткани, усиление интерстициального рисунка, а более чем в половине случаев — билатеральные облаковидные инфильтраты (симптом «бабочки»). В разгаре процесса появляются множественные очаговые тени (так называемое «ватное» лёгкое) [11]. По данным спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки выявляют двустороннее интерстициальное поражение легочной ткани, зоны затемнений по типу «матового стекла», чередование участков нормальной легочной ткани и инфильтрации [4].

К сожалению, ни одна комбинация симптомов, клинических признаков и рентгенологических данных не является достоверным диагностическим критерием пневмоцистной пневмонии [6].

Лечение

Базовым препаратом для лечения пневмоцистной пневмонии является ко-тримоксазол (бисептол) [4,14] — комбинация триметоприма и сульфаметаксозола в соотношении 1:5 (одна таблетка/ампула ко-тримоксазола содержит 80 мг тримето-

прима и 400мг сульфаметоксазола). Препарат назначают внутрь в суточной дозе 120 мг/кг в 3-4 приёма. В тяжелых случаях используется внутривенная форма препарата [12].

При непереносимости и недостаточной эффективности ко-тримоксазола больным назначают противопрозоидное средство пентамидин парентерально [14]. Третьим препаратом, наиболее часто применяемым при пневмоцистной пневмонии, является дапсон (препарат резерва, обычно используемый для терапии лепры). Дапсон (100мг/сут в один приём) рекомендуется сочетать с триметопримом [3]. Другой резервной схемой лечения пневмоцистной пневмонии умеренной степени тяжести является комбинация клиндамицина 600–900 мг 3–4 раза/сут внутривенно капельно или 300–450 мг каждые 6 ч внутрь в сочетании с производным 8-аминохинолина — примахином (30мг/сут внутрь).

Естественно, лечение пневмоцистной пневмонии должно сочетаться с терапией ВИЧ-инфекции (комбинированная антиретровирусная, если больной не получал ранее). У лиц с тяжелой формой пневмонии для предупреждения усиления дыхательной недостаточности на фоне начала антипневмоцистной терапии используются глюкокортикостероиды [12]. Преднизолон назначается в дозах: 1-5 день — 40 мг/сут, 6-10 — 40 мг/сут, 11-21 — 20 мг/сут [14].

Таким образом, верификация диагноза пневмоцистной пневмонии основана на выявлении характерной клинической картины (ведущий синдром — прогрессирующая дыхательная недостаточность); диагностировании иммунодефицитного состояния у пациента; определении наличия тяжелой артериальной гипоксемии; выделении возбудителя из биологического материала респираторного тракта; рентгенологическом выявлении двусторонних интерстициальных инфильтративных изменений в легких и обнаружении положительного клинико-рентгенологического эффекта противопневмоцистной химиотерапии триметоприм/сульфаметаксозолом [4].

Клинический случай

Представляем клинический случай развития поражения легких на фоне ВИЧ-инфекции.

Пациентка Л., 58 лет, поступила в клинику 12.11.2015 г. с предположительным диагнозом «Острый инфекционный эндокардит?». Жалобы при поступлении на повышение температуры тела до 38,5°C, общую слабость, учащенное сердцебиение, выраженную одышку в покое, кашель с небольшим количеством светлой вязкой мокроты.

Из анамнеза заболевания: в течение последних 2-х недель появилась лихорадка до 38°C, кашель, сла-

бость, одышка. Лечилась самостоятельно, принимала амброксола гидрохлорид и комбинированный препарат амоксициллин + клавулановая кислота. Состояние не улучшалось, одышка нарастала. 02.11.2015 г. обратилась в местную поликлинику, где после осмотра семейным врачом было назначено и выполнено рентгенологическое исследование органов грудной клетки (рис. 1).

В этот же день с диагнозом «Внегоспитальная правосторонняя прикорневая пневмония» пациентка была госпитализирована в терапевтическое отделение городской больницы.

Несмотря на проводимую терапию (комбинированный препарат цефоперазон+сульбактам 2 г/сут, кларитромицин 500 мг/сут, левофлоксацин 750 мг/сут, амикацин 1000 мг/сут, ивабрадин 10 мг/сут, амброксола гидрохлорид 90 мг/сут), состояние больной прогрессивно ухудшалось — нарастала одышка, слабость, сохранялась лихорадка. В связи с этим заподозрен диагноз инфекционного эндокардита, и больная направлена для уточнения диагноза и подбора терапии в нашу клинику.

Из записей в амбулаторной карте удалось выяснить, что пациентка наблюдалась у эндокринолога по поводу узлового зоба, эутиреоза. В последние годы часто (1-2 раза в месяц) болела (острые респираторные инфекции, трахеобронхиты). В 2011 г. была осмотрена гематологом и маммологом-онкологом по поводу лимфаденопатии (увеличение подмышечных, над- и подключичных лимфоузлов). Онкопатология была исключена. Тогда же пациентке было рекомендовано провести анализ крови на ВИЧ, который она не сделала. В октябре 2015 г. посещала частную стоматологическую клинику, где ей была выполнена экстракция 5 зубов по поводу периодонтита.

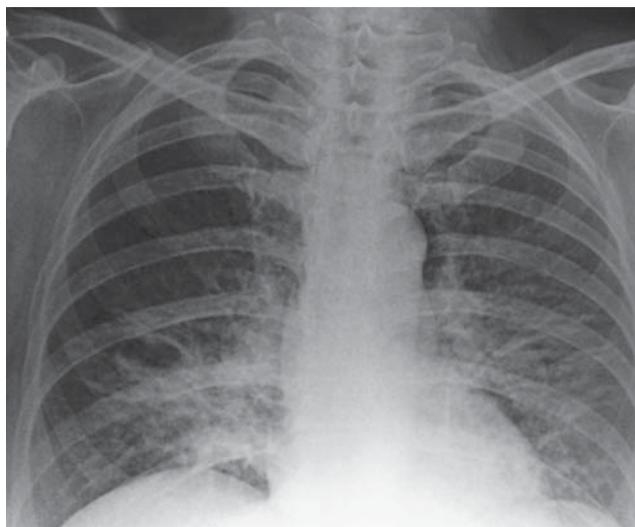


Рисунок 1. Рентгенограмма органов грудной клетки от 02.11.2015

При поступлении общее состояние больной крайне тяжелое. В сознании, сонлива, на вопросы отвечала с трудом, односложно из-за выраженной одышки (число дыхательных движений в покое 45 мин⁻¹). Отмечалось частое непродуктивное покашливание. Кожные покровы и видимые слизистые цианотичны, периферические лимфоузлы не увеличены. Признаки кандидозного стоматита. В легких дыхание жесткое, в нижнебоковых отделах с 2-х сторон — крепитация, укорочен перкуторный звук. Тахикардия (125 мин⁻¹), тоны сердца приглушены, артериальное давление 120/70 мм рт.ст. Живот мягкий, слегка болезненный в правом подреберье. Край печени на 4-5 см ниже реберной дуги. Отёчность нижних конечностей. Стул и мочеиспускание не нарушены. Температура тела — 38,5°C. SpO₂ при дыхании атмосферным воздухом 70%, на инсуффляции увлажненного O₂ — 88%.

Лабораторные данные от 12.11.2015 г.: общий анализ крови — гемоглобин 152 г/л, эритроциты 4,61×10¹²/л, гематокрит 45%, скорость оседания эритроцитов 43 мм/ч, лейкоциты 10,6×10⁹/л, палочкоядерные 4%, сегментоядерные 83%, лимфоциты 7%, моноциты 6%, тромбоциты 258×10⁹/л; биохимический анализ крови — глюкоза 6,8 ммоль/л, мочевины 5,0 ммоль/л, азот мочевины 2,35 ммоль/л, креатинин 0,085 ммоль/л, общий белок 52,04 г/л, билирубин общий 15,4 мкмоль/л, билирубин прямой 4,4 мкмоль/л, непрямой 11,0 мкмоль/л, аспартатаминотрансфераза 0,26 мкмоль/мл, аланинаминотрансфераза 0,26 мкмоль/мл, амилаза 15,3 г/л; кислотно-щелочное состояние — pH 7,459, парциальное давление углекислого газа 29,6 мм рт.ст., парциальное давление кислорода 29,0 мм рт.ст., буферная ёмкость — 3,0 ммоль/л, стандартный буфер 22,4 ммоль/л, насыщение O₂ 60,2%; электролиты крови — калий 2,88 ммоль/л, натрий 134,5 ммоль/л, кальций ионизированный 0,68 ммоль/л.

Анализ мокроты от 07.11.2015 г.: вязкая, слизистогнойная, лейкоциты — всё поле зрения, микобактерии туберкулёза не обнаружены. Полимеразная цепная реакция на туберкулёз — отрицательна.

Электрокардиограмма — синусовая тахикардия (120 мин⁻¹), перегрузка правых отделов сердца (синдром S₁Q₃, высокий, остроконечный P_{2,3}).

Эхокардиография от 12.11.2015 г. — пограничная дилатация правых камер сердца, трикуспидальная недостаточность 2-й степени, давление в легочной артерии 65 мм рт.ст.

По данным рентгенологического исследования органов грудной клетки от 12.11.2015 г. (рис. 2) — инфильтрация с обеих сторон, с мелкими плевральными «швартами». Корни не дифференцируются. Заключение — двусторонняя пневмония.

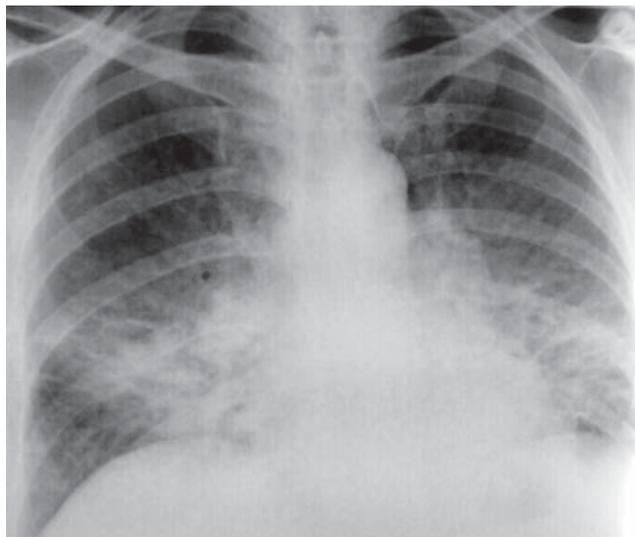


Рисунок 2. Рентгенограмма органов грудной клетки от 12.11.2015

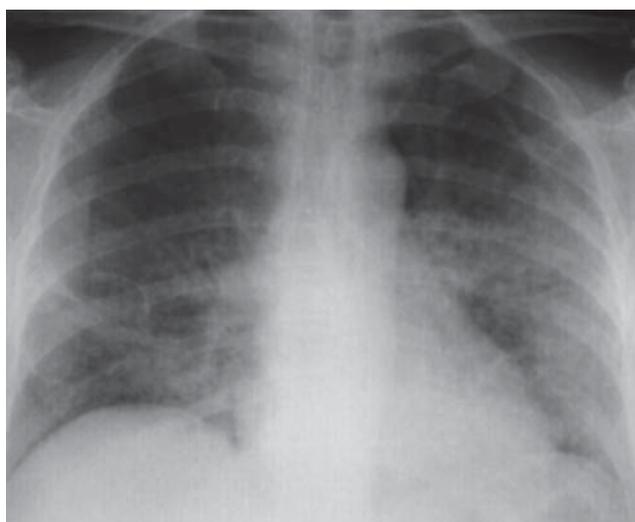


Рисунок 3. Рентгенограмма органов грудной клетки от 18.11.2015

Выставлен диагноз: «Внегоспитальная двусторонняя нижнедолевая пневмония 3 категории, дыхательная недостаточность 3 степени. Подострое легочное сердце».

Назначено лечение — моксифлоксацин 400 мг/сут внутривенно капельно в 1 прием, флуконазол 400 мг/сут внутривенно капельно в 2 приема, амброксола гидрохлорид 45 мг/сут внутривенно струйно в 3 приема, пробиотик (хилак-форте) 90 капель/сут в 3 приема, инсуффляция увлажненного O_2 , СРАР-терапия (режим вспомогательной вентиляции легких с постоянным положительным давлением в дыхательных путях).

С учётом клинико-диагностических данных (прогрессирующая дыхательная недостаточность, рент-

генологические признаки двусторонней пневмонии, лимфопения) пациентке (с её согласия) 13.11.2015 г. был выполнен экспресс-тест на ВИЧ-инфекцию — тестирование на наличие антител к вирусу (он оказался положительным) и взята кровь для проведения иммуноферментного анализа (ИФА).

В связи с возникшим подозрением на пневмоцистную пневмонию, 13.11.2015 г. моксифлоксацин был отменён, к терапии добавлен триметоприм + сульфаметаксозол 7680 мг/сут внутрь в 4 приема, клиндамицин 600 мг/сут внутрь в 2 приема, дексаметазон 16 мг/сут внутривенно в 4 приема, продолжено лечение флуконазолом амброксолом, пробиотиком, кислородом и проведение СРАР-терапии.

На фоне этого лечения быстро (через 2-е суток) нормализовалась температура тела, постепенно уменьшилась одышка, слабость. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки 18.11.2015 г. также отмечена положительная динамика (рис. 3).

19.11.2015 г. после получения результатов ИФА (тест был положителен) пациентка была осмотрена специалистом центра профилактики и борьбы со СПИДом и с диагнозом «ВИЧ-инфекция. Стадия вторичных заболеваний (4В) в фазе прогрессирования. Пневмоцистная пневмония, кандидозный стоматит» переведена для дальнейшего лечения в специализированное отделение.

Таким образом, в приведенном случае верификация диагноза пневмоцистной пневмонии базировалась на данных амбулаторной карты (подозрение на наличие ВИЧ-инфекции в 2011 г.), характерной клинической картине (тяжелая дыхательная недостаточность, гипоксемия), наличии двусторонних интерстициальных инфильтратов в лёгких, положительном клинико-рентгенологическом ответе на противопневмоцистную химиотерапию и положительных тестах на наличие ВИЧ-инфекции.

Ⓐ

Список литературы:

1. Ассоциация российских ВУзов, Российский национальный исследовательский университет имени Н.И. Пирогова. Пневмонии. Особенности диагностики, клиники, лечения внебольничной пневмонии. Ошибки лечения. Москва, 2011: 127-154.
2. Ермак Т.Н. Лечение пневмоцистной пневмонии при ВИЧ-инфекции. Фарматека. 2003; 13: 17-21.
3. Ермак Т.Н. Оппортунистические (вторичные) заболевания у больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации: структура, клиническая диагностика, лечение. Туберкулез. Пневмоцистная пневмония. Фарматека. 2010; 4: 54-56.
4. Куделя Л.М., Каширских В.Г., Балабанова Ю.В. Особенности течения пневмоцистной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Медицина и образование в Сибири. 2012; 1 (http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=583)

5. Мусалимова Г.Г., Саперов В.Н., Семкина С.М. и др. Случай пневмонии у ВИЧ-инфицированного пациента. Здоровоохранение Чувашии. 2009; 1 (http://giduv.com/journal/2009/1/sluchaj_pnevmonii)
6. Потехин Н.П., Шепеленко А.Ф., Миронов М.Б. и др. СПИД-ассоциированная пневмоцистная пневмония. Воен.-мед. журн. 2005; 326(10): 42–48.
7. Сайт Всемирной Организации Здравоохранения. Онлайн-вопросы ВИЧ/СПИД. <http://www.who.int/features/qa/71/ru/>
8. Самитова Е.Р., Ермак Т.Н., Токмалаев А.К. и др. Диагностика пневмоцистной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией. Инфекционные болезни. 2007; 5(4): 66–68.
9. Badri M., Ehrlich R., Wood R. et al. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2001; 5(3): 225–232.
10. Bozzette S.A., Sattler F.R., Chiu J. et al. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. N. Engl. J. Med. 1990; 323(21): 1451–1457.
11. Carmona E.M., Limper A.H. Update on the Diagnosis and Treatment of *Pneumocystis Pneumonia*. Ther. Adv. Resp. Dis. 2011; 5(1): 41–59.
12. Huang L., Morris A., Limper A.H. et al. An Official ATS Workshop Summary: Recent Advances and Future Directions in *Pneumocystis Pneumonia* (PCP). Proc. Am. Thorac. Soc. 2006; 3(8): 655–664.
13. Matthew W. F., Catherine A.S., Eunice J.K. et al. Severity and outcomes of *Pneumocystis pneumonia* in patients newly diagnosed with HIV infection: an observational cohort study. J. Infect. Dis. 2009; 41(9): 672–678.
14. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf.

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

Твой первый шаг в большую науку

17 марта 2016 г. в РНИМУ им. Н. И. Пирогова состоится XI Международная (XX Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых.

В этот день РНИМУ им. Н.И. Пирогова — единственный среди медицинских вузов страны, получивший статус Национального Исследовательского — приветствует именитых учёных и их подрастающую смену.

Работа конференции будет традиционно организована по секциям:

- Акушерство и гинекология
- Анестезиология и реаниматология
- Внутренние болезни
- Общая хирургия
- Медицинская реабилитация и спортивная медицина
- Детская хирургия
- Общественное здоровье, экономика здравоохранения и гуманитарные науки
- Фармация
- Медицинская психология и психиатрия
- Педиатрия и неонатология
- Сердечно-сосудистая хирургия
- Медицинские нанобиотехнологии, молекулярная биология и генетика
- Медико-биологические проблемы
- Стоматология
- Офтальмология

На заседаниях секций обсуждаются актуальные проблемы современной медицинской науки. Доклад каждого участника конференции оценивает жюри, куда приглашены Заслуженные врачи РФ, академики РАН и РАМН, кандидаты медицинских наук, доценты и ведущие научные сотрудники.

Ежегодно участниками Пироговской конференции становятся молодые учёные (до 35 лет) и студенты не только российских вузов, но и их коллеги из других стран. Для начинающих исследователей конференция — первый шаг в большую науку.

Бессменный организатор Пироговской конференции — Студенческое научное общество РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Из года в год участники мероприятия отмечают высокий уровень его подготовки. В 2015 году этот проект завоевал первое место во Всероссийском конкурсе в сфере развития органов студенческого самоуправления «Студенческий актив».

Приглашаем всех желающих принять участие в XI Международной (XX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых.

Дата: 17.03.2016, 10-00.

Адрес: г. Москва, ул. Островитянова, д.1.

Контакты: телефон горячей линии: 8 (965) 292-78-25

Официальный сайт: <http://pirogovka.rsmu.ru/pirogovka.html>

В.И. Фролова

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

ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АСТЕНИЧЕСКИХ И АЛГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ В ПСИХИАТРИИ И ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ



28 января 2016 года в Москве прошла организованная Кафедрой психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института РУДН Школа для практикующих врачей «Психосоматические аспекты астенических и алгических расстройств в психиатрии и общей медицине».

В работе школы приняли участие более 200 врачей различных специальностей: неврологи, терапевты, врачи общей практики, психотерапевты и психиатры.

В первой части Школы Доцент кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФПКМР МИ РУДН к.м.н. В.Э.Медведев выступил с лекцией «Психосоматические аспекты алгических расстройств».

Подчеркивая актуальность изучения данной тематики, в начале лекции автор приводит обширные данные литературы о широкой распространенности болевых синдромов различной локализации как среди населения в целом (острая боль в спине до 80-90% в течение жизни, цервикалгия 70%, в том числе в течение года 40%), так и у пациентов, обращающихся к неврологам (боли в спине у 70% обратившихся за помощью; боли в суставах — у 57%), терапевтам (жалобы на боли различной локализации в 50% случаев) и врачам других специальностей (до 25% случаев).

Об отсутствии единого мнения относительно этиологии и патогенетических механизмов возникновения болевых расстройств свидетельствует значительная терминологическая путаница: согласно представленным в лекции данным, общее число описанных видов и типов болевых синдромов превышает 1200; существующие

классификации болевых расстройств основываются на длительности (острая, подострая, хроническая), локализации и механизмах (первичная-вторичная, ноцицептивная, нейропатическая, психогенная, смешанная).

Соматогенно обусловленная (ноцицептивная, нейропатическая, висцеральная) боль, представляющая собой симптом соматического заболевания и/или развивающегося на его фоне психического расстройств (тревога, депрессия), способствует развитию заболевания и соопределяет восприятие.

Психическая боль (психосоматическая, психалгия, сенесталгия, сенестопатии) — психическая патология (депрессия, тревога, соматоформное расстройство, шизофрения) является причиной неприятных ощущений без наличия органической патологии, не купируется обезболивающими препаратами.

Особого внимания заслуживает высокая частота манифестации болевых состояний в структуре тревожных и депрессивных расстройств (маскированная, соматизированная депрессия, генерализованное тревожное расстройство и др.), влекущая за собой учащение обращаемости к врачам, увеличение дней нетрудоспособности, повышение риска рецидивов анксиозных и депрессивных состояний и уменьшение вероятности их благоприятного исхода, а также повышение частоты встречаемости злоупотребления психоактивными веществами.

В тоже время не все ощущения, характеризующиеся пациентами в качестве болевых, являются таковыми. Нередко возникает необходимость проводить дифференциальный диагноз с различными психопатологическими симптомами (конверсии, сенестопатии, тактильные иллюзии и галлюцинации).





При этом ключевое значение при определении генеза и тактики терапии болевого синдрома имеет субъективная оценка боли, описываемая в психологических терминах как «антиципаторная» (предвосхищающая) тревога, катастрофизация ощущений, неадекватное характеру боли поведение, опыт ранее пережитой боли.

В качестве дифференциально-диагностических признаков, позволяющих заподозрить функциональный характер боли предлагаются: наличие психогении в анамнезе, сниженное настроение, яркость, эмоциональная окрашенность жалоб, «летучесть» или выраженная стойкость ощущений, отсутствие признаков анатомического повреждения, несоответствие жалоб данным объективного обследования, неэффективность соматотропного лечения.

Фармакотерапия боли имеет целью редукцию сенсорного, двигательного, эмоционального и вегетативного компонентов алгического синдрома. В.Э.Медведев подробно остановился на эффективности препаратов различных фармакологических групп, включая антидепрессанты, нормотимики (антиконвульсанты), нейролептики, анксиолитики и ноотропы, а также подчеркнул роль психотерапии в комбинированном лечении аллопатических расстройств.

Переходя к обсуждению клинико-психопатологических характеристик астенических состояний, доцент кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФПКМР МИ РУДН к.м.н. В.И. Фролова указала на широкую распространенность астенических расстройств как в среднем в популяции (до 44%), так и среди контингента учреждений общесоматической (до 65%) и психиатрической (до 70%) сетей.

Астенический синдром не обладает нозологической специфичностью и встречается в качестве личностной акцентуации (конституциональная астения), в рамках реактивных (в том числе депрессивных) состояний, органических и соматогенных расстройств, а также эндогенно-процессуальных (шизофрения) и астенического дефекта.

От перечисленных состояний необходимо отличать физиологическую усталость и реакцию организма на повышение эмоциональных и/или физических нагрузок — краткосрочное обратимое снижение активно-

сти, адекватное нагрузке, не требующее специальной терапии и полностью редуцирующееся после отдыха.

Отдельно докладчик остановилась на широко обсуждаемом в зарубежной и отечественной литературе «синдроме хронической усталости». В качестве предрасполагающих факторов к формированию данного состояния рассматриваются большой объем подлежащей усвоению информации, дефицит времени, а также высокая мотивация к деятельности. Критерии указанного синдрома на 97% совпадают с диагностическими критериями для неврастения по МКБ-10.

Конституциональная (личностная) астения проявляется на протяжении всей жизни утомляемостью, непереносимостью интеллектуальных и физических нагрузок, сочетающимися с повышенной чувствительностью к воздействиям окружающей среды, проявлениям соматического неблагополучия, неполноценностью вегетативной функции (вегето-сосудистые кризы, головокружения, обмороки), тенденцией к манифестации патологических телесных ощущений.

Депрессивные расстройства, протекающие с преобладанием астенических жалоб, квалифицируются в рамках маскированных депрессий и представляют сложную диагностическую и терапевтическую проблему для специалистов, к которым такие пациенты обращаются в первую очередь — врачей общей практики, терапевтов и неврологов. Жалобы на снижение настроения в этих случаях уходят на второй план и зачастую вовсе не озвучиваются.

Астенические расстройства в рамках эндогенно-процессуальных расстройств характеризуются спонтанным началом при отсутствии связи с внешними причинами, выраженными нарушениями концентрации внимания и памяти, снижением побуждений, уменьшением жизненной активности. Характерно прогрессивное течение с нарастанием выраженности расстройств, лишь в редких случаях являющихся обратимыми (ювенильная астеническая несостоятельность). В большинстве формируется астенический дефект с падением витального тонуса, явлениями астенического аутизма и соматопсихической хрупкости.

В зависимости от этиологии терапия астенических расстройств должна проводиться с использованием различных групп психотропных (антидепрессанты, ноотропы) и соматотропных препаратов, витаминов и микроэлементов.



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.