



## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

Главный редактор — Ильченко Людмила Юрьевна (Москва), д.м.н., проф.

Заместитель главного редактора — Былова Надежда Александровна (Москва), к.м.н., доцент

### 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  
АПРЕЛЬ 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.

#### 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»

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: 10.20514/2226-6704-2016-2



# СОДЕРЖАНИЕ

## Клинические рекомендации

*Н.Т. Ватутин, А.С. Смирнова, Д.В. Борт,  
Л.А. Прокопенко, Е.С. Узун*  
Обзор рекомендаций ESC 2015 года  
по ведению пациентов с острым коронарным  
синдромом без подъёма сегмента ST.  
Часть 1 ..... 3

## Обзорные статьи

*Л.Ю. Ильченко, С.В. Оковитый*  
Ремаксол: механизмы действия  
и применение в клинической практике.  
Часть 1 ..... 16

*Н.Т. Ватутин, Е.В. Ещенко*  
Лимфопения:  
основные причины развития ..... 22

*Т.Я. Чернобровкина, О.С. Литвинова,  
Я.Д. Янковская*  
ТТV-инфекция:  
клинико-эпидемиологические  
и диагностические аспекты ..... 28

## Лекции

*В.В. Желнов, Н.В. Дятлов, Л.И. Дворецкий*  
Инфаркт миокарда второго типа.  
Миф или реальность? ..... 34

## Оригинальные статьи

*Я.М. Вахрушев, А.А. Лебедев*  
Клинико-функциональные особенности  
течения хронического панкреатита  
с сопутствующим дуоденостазом ..... 42

*М.Ю. Маржохова, М.М. Нагоева,  
М.М. Афашагова, А.Р. Маржохова,  
А.А. Шаова*  
Оценка степени интоксикации  
и прогноз по уровню интегрального  
индекса интоксикации при некоторых  
инфекционных заболеваниях ..... 46

*М.В. Солодун, С.С. Якушин*  
Предикторы долгосрочного прогноза  
при инфаркте миокарда:  
фокус на фармакогенетику ..... 51

## Разбор клинических случаев

*Е.В. Синбухова, Н.А. Коновалов*  
Влияние эмоциональных нарушений  
пациентов и возможности их коррекции  
при помощи арт-терапии в период  
реабилитации после нейрохирургического  
лечения ..... 55

*Т.А. Павленко, О.В. Благова*  
Синдром Бругада:  
от первичной электрической болезни  
сердца к морфологическому субстрату ..... 61

*С.М. Кавтарашвили, С.Н. Борзакова,  
Л.А. Харитонова, В.А. Аксёнова,  
М.С. Скопин*  
Случай болезни Крона у ребёнка  
с очаговым туберкулёзом лёгких ..... 70

*Н.А. Былова*  
Контрольная работа по терапии ..... 78

Правила для авторов ..... 79

Н.Т. Ватути<sup>1,2</sup>, А.С. Смирнова\*<sup>1</sup>, Д.В. Борт<sup>2</sup>,  
Л.А. Прокопенко<sup>1</sup>, Е.С. Узун<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, кафедра госпитальной терапии, г. Донецк, Украина

<sup>2</sup>Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, г. Донецк, Украина

## ОБЗОР РЕКОМЕНДАЦИЙ ESC 2015 ГОДА ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕКМЕНТА ST. Часть I

N.T. Vatutin<sup>1,2</sup>, A.S. Smyrnova\*<sup>1</sup>, D.V. Bort<sup>2</sup>, L.A. Prokopenko<sup>1</sup>, E.S. Uzun<sup>1</sup>

<sup>1</sup>M. Gorky Donetsk National Medical University, department of hospital therapy, Donetsk, Ukraine

<sup>2</sup>V.K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery, Donetsk, Ukraine

## REVIEW OF RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGE- MENT OF THE ACUTE CORONARY SYNDROMES IN PATIENTS PRESENTING WITHOUT PERSISTENT ST-SEGMENT ELEVATION (ESC 2015). Part I

### Резюме

В конце августа 2015 г. в журнале «European Heart Journal» были опубликованы новые рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Целью комитета по написанию рекомендаций являлось обеспечение клиницистов кратким, четко изложенным современным руководством, которое может быть успешно применимо в практике. В данном сообщении мы приводим основные положения документа.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, рекомендации.

### Abstract

In the August issue of European Heart Journal the guidelines, devoted to a problem of the acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation, which are developed by leading experts of the European Society of Cardiology, were published. The aim of these recommendations is to provide clinicians with brief statement of the modern management that could be successfully applied in practice. In this overview we present basic statements of this document.

**Keywords:** acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation; guidelines.

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-3-15

ESC — Европейское общество кардиологов, АКШ — аортокоронарное шунтирование, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II, АТФ — аденозинтрифосфат, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, БЛНПП — блокада левой ножки пучка Гиса, ВАБК — внутриаортальная баллонная контрпульсация, ГКС — глюкокортикостероиды, ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИГП IIb/IIIa — ингибитор гликопротеина IIb/IIIa, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбнST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, КВГ — коронаровентрикулография, КМ — кардиомициты, КР — классы рекомендаций, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МВ-КФК — МВ фракция креатинфосфокиназы, МДКТ — мультидетекторная компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НОАК — новые оральные антикоагулянты, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, НФГ — нефракционированный гепарин, ОАК — пероральный антикоагулянт, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбнST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, УД — уровни доказательности, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ЦОГ — циклооксигеназа, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

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

В конце августа 2015 г. в журнале «European Heart Journal» были опубликованы новые рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST). Целью комитета по написанию рекомендаций являлось обеспечение клиницистов кратким, четко изложенным современным руководством, которое может быть успешно применено в практике.

Как обычно, при создании подобных рекомендаций авторы руководствовались доказательной методологией с использованием классов рекомендаций (КР) и уровней доказательности (УД). В данном сообщении мы приводим основные положения этого документа.

## 1. Введение

### 1.1 Определение, патофизиология, эпидемиология

Острый коронарный синдром (ОКС) является предварительным диагнозом, который отражает острую ишемию миокарда. Ведущим симптомом ОКС выступает боль в груди, развивающаяся, как правило, вследствие резкого снижения коронарного кровотока. Основываясь на данных электрокардиограммы (ЭКГ), ОКС необходимо дифференцировать на две группы:

1. ОКС с подъёмом сегмента ST, который характеризуется острой болью в груди (>20 мин) и стойким подъёмом сегмента ST, что отражает острую окклюзию коронарной артерии. У большинства таких пациентов, в конечном счете, развивается крупноочаговый инфаркт миокарда (ИМ), основой лечения которого является немедленная реперфузия, первичная ангиопластика или фибринолитическая терапия.
2. ОКСбпST характеризуется острой болью в груди без постоянного подъёма сегмента ST. Изменения на ЭКГ при этом могут включать временный подъём сегмента ST, постоянную или временную его депрессию, отрицательный, плоский или псевдо-нормальный зубец T.

Клинический спектр ОКСбпST может варьировать от пациентов без каких-либо симптомов до лиц с постоянной ишемией, электрической или гемодинамической нестабильностью и остановкой сердца. Как известно, патологическим признаком повреждения миокарда является некроз кардиомиоцитов (КМ) или, в редких случаях, ишемия миокарда может протекать без гибели клеток (нестабильная стенокардия). Следует отметить, что у небольшого числа пациентов ишемия миокарда может проявляться лишь одним из признаков — рецидивирующая или постоянная боль в груди, депрессия ST на ЭКГ, зарегистрированной в 12 отведениях, сердечная недостаточность, гемодинамическая или электрическая нестабильность. В связи с высоким риском разви-

тия злокачественных желудочковых аритмий и ИМ, у пациентов с ОКС необходимо проведение коронароангиографии в ургентном порядке и, при необходимости, реваскуляризации.

#### 1.1.1 Универсальное определение инфаркта миокарда

Под острым ИМ подразумевается некроз кардиомиоцитов, клиника которого совпадает с острой ишемией миокарда. Для подтверждения диагноза ИМ необходимо иметь повышение в крови большого уровня сердечных биомаркеров (главным образом, высокочувствительного сердечного тропонина, по крайней мере, выше одного значения уровня, характерного для 99-ой процента или здоровой популяции) и наличие хотя бы одного из следующих признаков:

1. Клиника ишемии.
2. Появление на ЭКГ, зарегистрированной в 12 отведениях, новых изменений сегмента ST-T или блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ).
3. Появление патологического зубца Q на ЭКГ.
4. Визуальные доказательства потери части жизнеспособного миокарда или аномального сокращения его стенки.
5. Зарегистрированный при ангиографии или аутопсии интракоронарный тромб.

#### 1.1.1.1 ИМ тип 1

Тип 1 ИМ характеризуется разрывом, изъязвлением, трещиной, эрозией или вскрытием атеросклеротической бляшки с последующим образованием тромба в просвете одной или нескольких коронарных артерий, что приводит к снижению кровотока миокарда и, как следствие, некрозу сердечной мышцы. Пациент может иметь в анамнезе ишемическую болезнь сердца (ИБС), но в отдельных случаях (в 5-20%) регистрируется необструктивный коронарный атеросклероз (особенно у женщин).

#### 1.1.1.2 ИМ тип 2

При ИМ 2 типа происходит некроз миокарда, к которому приводит дисбаланс между подачей кислорода к миокарду и его потреблением из-за наличия нестабильной атеросклеротической бляшки. Механизмы некроза могут быть разные и включают в себя спазм коронарных артерий, ишемическую дисфункцию эндотелия, тахиаритмию, брадиаритмию, анемию, дыхательную недостаточность, гипотонию и тяжелую гипертонию. Кроме того, у тяжелых больных и у пациентов, имеющих крупные несердечные операции, некроз миокарда может быть связан с отрицательными последствиями фармакологических препаратов или токсинов.

Универсальное определение ИМ также включает в себя ИМ тип 3 (ИМ, вызвавший внезапную смерть) и ИМ тип 4 и 5 (возникшие, соответственно, при ангиопластике или аортокоронарном шунтировании).

### 1.1.2 Нестабильная стенокардия в эру высокочувствительного тропонинового теста

Нестабильная стенокардия характеризуется ишемией миокарда в покое или при незначительной физической нагрузке. По сравнению с пациентами, имеющими ИМбпСТ, у лиц с нестабильной стенокардией отсутствует явный некроз миокарда, они имеют значительно более низкий риск развития внезапной смерти.

## 2. Диагноз

### 2.1 Клиническая картина

ОКСбпСТ может быть представлен в виде:

- Длительной (>20 мин) боли в груди в покое
- Впервые выявленной (De Novo) стенокардии (II или III класс согласно классификации Canadian Cardiovascular Society)
- дестабилизации ранее стабильной стенокардии (как минимум III класс согласно классификации Canadian Cardiovascular Society)
- Постинфарктной стенокардии

Типичная боль за грудиной зачастую характеризуется ощущением сдавливания или тяжести с иррадиацией в левую руку, шею или челюсть. У пациентов могут присутствовать и дополнительные симптомы заболевания: потливость, тошнота, боль в животе, одышка и обмороки. Нетипичные клинические проявления, в свою очередь, включают боль в эпигастрии, диспепсию или одышку. Следует отметить, что атипичные жалобы чаще наблюдаются у лиц пожилого возраста, женщин, больных с сахарным диабетом, хроническим заболеванием почек или деменцией.

Как известно, пожилой возраст, мужской пол, наличие ИБС в семейном анамнезе, сахарный диабет, дислипидемия, артериальная гипертензия, почечная недостаточность, а также заболевания периферических или сонных артерий увеличивают вероятность развития ОКСбпСТ. Условия, усугубляющие или ускоряющие его возникновение, включают анемию, инфекции, воспаления, лихорадку, метаболические и эндокринные (в частности заболевания щитовидной железы) нарушения.

### 2.2 Физикальный осмотр

Физикальный осмотр у больных с подозрением на ОКСбпСТ, к сожалению, зачастую низко информативен. При аускультации сердца можно выслушать систолический шум ишемической митральной регургитации. В редких случаях систолический шум указывает на органическое поражение сердца (разрыв папиллярных мышц, дефект межжелудочковой перегородки). В процессе физикального обследования можно выявить некоронарную причину боли

в груди (тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), миоперикардит, аортальный стеноз) или экстракардиальную патологию (пневмоторакс, пневмонию, заболевания опорно-двигательного аппарата).

## 2.3 Инструментальная диагностика

### 2.3.1 Электрокардиограмма

Пациентам с дискомфортом в грудной клетке или другими симптомами, характерными для ОКС, должна быть записана ЭКГ в 12 отведениях в течение 10 мин после поступления в отделение неотложной помощи. При этом у одной трети пациентов с ОКСбпСТ может регистрироваться нормальная ЭКГ, у остальных — изменения в виде депрессии сегмента ST, преходящего подъема сегмента ST или изменения зубца T.

В случае низкой информативности ЭКГ, записанной в стандартных отведениях у пациентов с клиническими проявлениями ОКС, целесообразна регистрация дополнительных её отведений (V7 — V9, V3R, V4R).

### 2.3.2 Биомаркеры

Определение уровня биомаркеров является дополнительным методом диагностики, оценки степени риска и лечения больных с подозрением на ОКСбпСТ. Соответственно, всем пациентам с его клиническими проявлениями рекомендуется определять уровень сердечного тропонина. При этом динамический подъём сердечного тропонина выше одного значения уровня, характерного для 99-ой процента или здоровой популяции, указывает на диагноз ИМ. У пациентов с ИМ уровень сердечного тропонина возрастает практически сразу после появления симптомов (как правило, в течение 1 ч при использовании высокочувствительного анализа) и остается повышенным в течение нескольких дней.

Следует помнить, что к повышению уровня тропонина могут привести и другие угрожающие жизни состояния, которые должны рассматриваться в процессе дифференциального диагноза (табл. 1).

Среди других биомаркеров диагностики ОКСбпСТ клиническое значение имеют только МВ фракция креатинфосфокиназы (МВ-КФК) и копептин. Поскольку у пациентов с ОКС наблюдается более быстрое снижение уровня МВ-КФК по сравнению с показателями тропонина, этот биомаркер играет важную роль в диагностике давности ИМ и обнаружении повторного ИМ.

При оценке показателей копептина (С-терминальная часть прогормона вазопрессина) можно количественно определить уровень эндогенного стресса при некоторых патологических состояниях, включая ИМ. Поскольку в начальном периоде ИМ уровень копептина увеличивается, это имеет дополнительную диагностическую ценность по сравнению с менее чув-

**Таблица 1.** Состояния, кроме острого ИМ типа 1, ассоциированные с повышением показателей сердечного тропонина

Тахикардия
Сердечная недостаточность
Гипертонический криз
Критические состояния (например, шок/сепсис/ожоги)
Миокардит
Кардиомиопатия Тако-Цубо
Органические поражения сердца (например, аортальный стеноз)
Расслоение аорты
Легочная эмболия, легочная гипертензия
Почечная дисфункция и связанные с ней болезни сердца
Острые неврологические события (например, инсульт или субарахноидальное кровоизлияние)
Ушиб сердца или операции на сердце (АКШ, абляция, кардиостимуляция, кардиоверсия, или эндомиокардиальная биопсия)
Гипо- и гипертиреоз
Отравления медицинскими препаратами или ядами
Экстремальные нагрузки
Коронарораспазм
Системные заболевания (амилоидоз, гемохроматоз, склеродермия)
Рабдомиолиз

ствительными анализами. Таким образом, при отсутствии чувствительных и высокочувствительных тропониновых тестов, рекомендуется измерение уровня копептина в качестве дополнительного биомаркера для проведения мероприятий «rule-out» при ИМ.

### 2.3.3 Неинвазивная визуализация

#### 2.3.3.1 Функциональная оценка

Отделение неотложной помощи рекомендуется обеспечить ультразвуковым аппаратом с целью проведения трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), результаты которой должен интерпретировать квалифицированный специалист. Этот метод визуализации позволяет выявить изменения, указывающие на ишемию миокарда или его некроз (сегментарную гипокинезию или акинезию). При отсутствии значимых отклонений движения стенки миокарда, нарушение его перфузии можно диагностировать контрастной ЭхоКГ, а уменьшение региональной функции — используя данные о скорости деформации изображений. Кроме того, ЭхоКГ может помочь в диагностике альтернативных патологий, связанных с болью в груди, таких как: острое расслоение аорты, перикардит, аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия или дилатация правого желудочка, связанная с тромбоэмболией легочной артерии.

У пациентов без ишемически значимых изменений на ЭКГ в 12 отведениях и нормальных показателях сердечных тропонинов (предпочтительно высокой

чувствительности) может быть выполнен нагрузочный стресс-тест с записью ЭКГ или визуализацией (последний более информативен).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца также позволяет оценивать перфузию и движение стенки миокарда. С помощью МРТ можно обнаружить рубцовую ткань (используя позднее окрашивание гадолинием) и проводить дифференциальную диагностику недавно перенесенного ИМ (с помощью T2-взвешенных изображений для визуализации отека миокарда). Оценка перфузии миокарда методом ядерной магнитно-резонансной томографии также может быть полезной.

Сцинтиграфия миокарда, выявляющая дефекты перфузии миокарда, иногда используется для первичной сортировки пациентов с болью в грудной клетке без изменений на ЭКГ или при наличии повышенных показателей сердечных тропонинов.

#### 2.3.3.2 Оценка анатомии

Мультidetекторная компьютерная томография (МДКТ) позволяет визуализировать коронарные артерии за счет непрерывного спирального сканирования. Результаты ряда исследований показали, что применение МДКТ ассоциируется с уменьшением расходов в отделении неотложной помощи и продолжительностью пребывания пациента. Было также отмечено, что МДКТ может быть использована с целью исключения диагноза ИБС, в то время как у пациентов с доказанной ИБС ее применять нецелесообразно. Необходимо обратить внимание, что визуализация с помощью КТ помогает исключить другие причины острой боли в грудной клетке, которые связаны с высокой смертностью при несвоевременно начатом лечении, а именно: легочная эмболия, расслоение стенки аорты, напряженный пневмоторакс.

### 2.4 Дифференциальный диагноз.

Острая боль в грудной клетке может быть обусловлена ИМ с подъёмом сегмента ST в 5-10%, ИМ без подъёма сегмента ST в 15-20%, нестабильной стенокардией в 10%, другой коронарной патологией в 15% и не сердечными заболеваниями в 50% случаев. С целью проведения дифференциальной диагностики острой боли в грудной клетке необходимо проведение ряда инструментальных исследований.

## 3. Оценка риска

### 3.1 Клиническая картина, электрокардиограмма и биомаркеры

#### 3.1.1 Клиническая картина

В дополнение к некоторым универсальным клиническим маркерам, таким как пожилой возраст, сахарный диабет и почечная недостаточность, начальная

клиническая картина обладает высокой информативностью для определения степени риска. Неблагоприятным прогнозом обладают такие признаки как боль за грудиной в покое, тахикардия, артериальная гипотензия, сердечная недостаточность и недостаточность митрального клапана.

### 3.1.2 Электрокардиограмма

Исходная ЭКГ является ранним предиктором риска. Пациенты с депрессией сегмента ST имеют неблагоприятный прогноз по сравнению с больными, у которых зарегистрирована нормальная ЭКГ на фоне болевого приступа. При этом количество отведений с наличием депрессии сегмента ST и глубина депрессии свидетельствуют о степени ишемии и влияют на прогноз, а также указывают на необходимость проведения инвазивной стратегии лечения. Депрессия сегмента ST в сочетании с его временными подъемами идентифицирует подгруппу высокого риска, в то время как изолированная инверсия зубца T не свидетельствует о неблагоприятном прогнозе.

### 3.1.3 Биомаркеры

Показатели уровня сердечного тропонина несут дополнительную информацию с точки зрения краткосрочного и долгосрочного прогноза. В ходе ряда исследований было выявлено, что с увеличением уровня высокочувствительного тропонина возрастает также риск смерти пациента. Авторы рекомендаций указывают на необходимость определения уровня сывороточного креатинина и скорости клубочковой фильтрации всем пациентам с ОКСбпСТ, т.к. эти показатели также влияют на прогноз и являются ключевыми элементами в расчёте риска с помощью Глобального регистра острых коронарных событий (GRACE 2.0). Известно, что натрийуретический пептид, С-реактивный белок и ряд новых биомаркеров (срединный про-адреномедуллин, дифференциальный фактор роста-15, копептин) обеспечивают прогностическую информацию при повышении уровня сердечного тропонина. Тем не менее, в сравнении с GRACE 2.0 оценка этих показателей не способствовала улучшению ведения пациентов и прогноза, а регулярное использование этих биомаркеров в прогностических целях не рекомендовано.

## 3.2 Оценка риска ишемии

Следует обратить внимание, что при ОКСбпСТ количественная оценка ишемического риска при помощи подсчёта баллов важнее оценки клинической картины. Шкала риска GRACE обеспечивает наиболее точное определение степени риска как при поступлении, так и во время выписки пациента. Калькулятор GRACE 2.0 (<http://www.gracescore.org/WebSite/default.aspx?ReturnUrl=%2f>) обеспечивает непосредственную оценку смертности в больнице, через 6 мес., 1 и 3 г. после выписки. Калькулятор даёт возможность вычислить годовой комбиниро-

ванный риск смерти и ИМ. Переменные, используемые при расчете риска GRACE 2.0, включают в себя: возраст, систолическое артериальное давление, частоту пульса, уровень сывороточного креатинина, класс острой сердечной недостаточности по шкале Killip и остановку сердца при поступлении, уровень повышения сердечных биомаркеров и отклонения сегмента ST. Если класс острой сердечной недостаточности по шкале Killip и показатели креатинина сыворотки крови не доступны, модифицированная оценка может быть рассчитана путем добавления степени почечной недостаточности и использования диуретиков.

Шкала риска TIMI использует семь переменных в дополнительной балльной системе: возраст 65 лет, три или более факторов риска ИБС, известная ИБС с приёмом аспирина в течение последних 7 дней, тяжёлые приступы стенокардии (два или более раза в течение 24 ч), изменения сегмента ST  $\geq 0,5$  мм и положительный сердечный маркер (<http://www.timi.org/index.php?page=calculators>). Калькулятор шкалы риска TIMI простой в использовании, но его точность заметно уступает шкалам риска GRACE и GRACE 2.0.

### 3.2.1 Оценка острых рисков

Рекомендуется проводить быструю оценку пациентов с подозрением на ОКСбпСТ с целью выявления лиц с постоянной ишемией миокарда, которые подвергаются риску возникновения жизнеугрожающих аритмий. Пациенты с подозрением на ОКСбпСТ должны находиться в специализированных отделениях до тех пор, пока диагноз ИМ не будет подтверждён или исключён.

Оценка острого риска позволяет провести первичный осмотр, определить место лечения (например, блок интенсивной терапии, отделение неотложной помощи или обычный блок) и выбор терапии. Степень риска является максимальной во время первичного осмотра пациента и может оставаться повышенной в течение нескольких дней, при этом наблюдается ее быстрое сокращение с течением времени. Это зависит от клинической картины, сопутствующих заболеваний, ишемической анатомии и реваскуляризации. Степени риска должны быть доведены до пациента и членов его семьи.

### 3.2.2 Мониторинг сердечного ритма

Показано, что проведение ранней реваскуляризации, использование антитромбоцитарных препаратов и  $\beta$ -адреноблокаторов снижает риск возникновения жизнеугрожающих аритмий в острой фазе до <3%.

Пациент с ОКСбпСТ, который доставлен вскоре после появления симптомов и при этом имеет повышение уровня сердечных биомаркеров до легкой или умеренной степени, а также нормальную функцию

**Таблица 2.** Рекомендуемая продолжительность нахождения пациента в блоке и мониторинга в соответствии с клинической картиной после установленного диагноза ОКСбпСТ.

Клиническая картина	Блок	Мониторинг ритма
Нестабильная стенокардия	Обычная палата или выписка	Нет
ИМбпСТ при низком риске развития аритмии <sup>1</sup>	Промежуточный блок или блок коронарной терапии	≤24 ч
ИМбпСТ со средним или высоким риском развития аритмии <sup>2</sup>	Блок интенсивной/коронарной терапии или промежуточный блок	≥24 ч

Примечания:

<sup>1</sup>Если отсутствуют следующие критерии: гемодинамическая нестабильность, ФВ ЛЖ < 40%, неудачная реперфузия, дополнительные критические коронарные стенозы крупных сосудов или осложнения, связанные с чрескожной реваскуляризацией.

<sup>2</sup>Если отсутствуют один или два выше перечисленных критерия.

ЛЖ, поражение одного сосуда и успешно проведенную ангиопластику, может быть выписан из стационара на следующий день. Естественно, это не касается лиц, имеющих поражение нескольких сосудов, у которых полная реваскуляризация не достигнута. Пациентам с ОКСбпСТ и низким риском развития сердечных аритмий необходимо контролировать ритм на протяжении ≤ 24 ч или до проведения коронарной реваскуляризации, в то время как лицам, имеющим опасность возникновения аритмий от умеренной до высокой степени, рекомендуется проводить мониторинг ритма >24 ч в блоке интенсивной терапии (табл. 2).

### 3.2.3 Долгосрочный риск

В дополнении к краткосрочным, существует ряд факторов, влияющих на долгосрочный риск — тяжелая клиническая картина, систолическая дисфункция ЛЖ, фибрилляция предсердий, тяжелая ИБС, реваскуляризационный статус, данные о наличии ишемии при использовании неинвазивного тестирования, сопутствующие заболевания. Смертность в течение 1 г. после ИМ и рецидива ОКС в современных реестрах ОКСбпСТ составляет >10%. Несмотря на то, что ранние события обычно связаны с разрывом коронарных бляшек и как следствие — тромбозом, большинство последующих событий обусловлены прогрессированием коронарного и системного атеросклероза.

### 3.3 Оценка риска кровотечений

С целью определения риска кровотечений у пациентов с ОКСбпСТ разработаны шкалы CRUSADE (<http://www.crusadebleedingscore.org>) и ACUTY. В первой учитываются базовые характеристики пациентов (женский пол, диабет в анамнезе, заболевания периферических сосудов или инсульт), изначальные клинические переменные (частота сердечных сокращений, систолическое артериальное давление, признаки сердечной недостаточности) и лабораторные показатели (гематокрит, клиренс креатинина). Во второй определены шесть независимых базовых предикторов (женский пол, пожилой возраст, повышенный уровень креатинина, количество белых кровяных клеток, анемия и клиника ИМбпСТ или с подъемом сегмента ST) и один, связанный с лечением (использование нефракционированного гепа-

рина (НФГ) и ингибитора гликопротеина Пб/Ша (ИГП Пб/Ша)).

К сожалению, калькулятор риска кровотечений ACUTY не был утвержден в связи с изменениями в инвазивной практике (снижение дозы НФГ, использование бивалирудина, редкое применение ИГП Пб/Ша, введение более эффективных ингибиторов тромбоцитов АДФ-рецептора P2Y12), что изменяет прогностическую ценность показателей риска. В целом же шкалы CRUSADE и ACUTY имеют достаточную прогностическую ценность для кровотечений у пациентов с ОКС, подвергавшихся коронарной ангиографии.

### 3.4 Рекомендации по диагностике, стратификации риска и мониторинга ритма у пациентов с подозрением на ОКСбпСТ

Рекомендации	КР	УД
С целью диагностики и определения краткосрочных рисков ишемии и кровотечений рекомендуется основываться на совокупности клинических симптомов, жизнеугрожающих признаках, других физикальных исследованиях, результатах ЭКГ и лабораторных данных	I	A
Пациентам с дискомфортом в грудной клетке или другими симптомами, характерными для ОКС, рекомендуется записать ЭКГ в 12 отведениях в течение 10 мин после первого медицинского контакта, результаты которой должны быть немедленно интерпретированы квалифицированным специалистом	I	B
В случае низкой информативности ЭКГ, записанной в стандартных отведениях у пациентов с клиническими проявлениями ОКС, целесообразна регистрация дополнительных отведений ЭКГ (V3R, V4R, V7-V9)	I	C
Всем пациентам с клиническими проявлениями ОКС рекомендуется определять уровень сердечного тропонина с помощью чувствительных или высокочувствительных анализов через 3 и 6 ч от начала появления симптомов и получить результаты в течение 60 мин.	I	A
Рекомендуется использовать утвержденные показатели риска для оценки прогноза	I	B
Использование шкалы CRUSADE может рассматриваться у пациентов, перенесших коронарную ангиографию для определения количественного риска кровотечений	Пб	B

Рекомендации	КР	УД
У пациентов без рецидива боли в грудной клетке, нормальной ЭКГ и нормальными показателями сердечного тропонина (предпочтительно высокой чувствительности), но с подозрением на ОКС, рекомендуется проводить неинвазивный стресс-тест (желательно с визуализацией) для определения ишемии до принятия решения об инвазивной стратегии лечения	I	A
Для оценки глобальной и локальной сократимости ЛЖ и подтверждения или исключения диагноза рекомендуется выполнять ЭхоКГ	I	C
МДКТ-коронарографию следует рассматривать в качестве альтернативы инвазивной ангиографии в случае, когда есть низкая или средняя вероятность ИБС, а показатели анализов сердечного тропонина и/или ЭКГ не являются окончательными <sup>1</sup>	IIa	A
Рекомендуется проводить непрерывный мониторинг ритма до тех пор, пока диагноз ИМбпСТ не будет установлен или исключен	I	C
Пациентам с подозрением на ИМбпСТ рекомендуется находиться в блоках с постоянным наблюдением	I	C
При низком риске сердечных аритмий у пациентов с ИМбпСТ рекомендуется проводить мониторинг ритма до 24 ч или до проведения ЧКВ <sup>2</sup>	IIa	C
У пациентов с ИМбпСТ и средним или высоким риском аритмий рекомендуется проводить мониторинг ритма >24 ч <sup>3</sup>	IIa	C
При отсутствии признаков или симптомов продолжающейся ишемии может рассматриваться мониторинг ритма при наличии нестабильной стенокардии у отдельных пациентов (например, с подозрением на коронареспазм или при наличии симптомов, свидетельствующих об аритмии)	IIb	C

Примечания:

<sup>1</sup> Не применять для пациентов, которых выписали в этот же день, у которых ИМбпСТ был исключён.

<sup>2</sup> Если нет ни одного из следующих критериев: гемодинамическая нестабильность, крупные аритмии, ФВЛЖ <40%, неудачная реперфузия, дополнительные критические коронарные стенозы крупных сосудов или осложнения, связанные с чрескожной реваскуляризацией.

<sup>3</sup> Если отсутствует один или два из вышеуказанных критериев

## 4. Лечение

### 4.1 Антиишемические препараты

#### 4.1.1 Общие вспомогательные меры

Целью фармакологической антиишемической терапии является снижение потребности миокарда в кислороде (уменьшение частоты сердечных сокращений, снижение артериального давления, преднагрузки и сократительной способности миокарда) и увеличение доставки кислорода к миокарду (ингаляция кислорода, коронарная вазодилатация). Оксигенотерапия показана пациентам при сатурации кислорода в артериальной крови <90%, наличии респираторного дистресс-синдрома или других факторов высокого риска гипоксемии.

При сохранении приступов загрудинной боли, несмотря на приём антиишемических лекарственных средств в максимально переносимых дозах, целесо-

образно использование опиатов, учитывая при этом, что морфин может замедлить всасывание в кишечнике пероральных ингибиторов агрегации тромбоцитов.

В случае, когда после назначенного лечения ишемические симптомы быстро не купируются, рекомендуется немедленное проведение коронароангиографии независимо от результатов ЭКГ и показателей сердечного тропонина.

#### 4.1.2 Нитраты

Отмечено, что внутривенный путь введения нитратов более эффективен, чем сублингвальный в отношении облегчения симптомов и регрессии депрессии сегмента ST. Доза препарата должна титроваться под тщательным контролем артериального давления до тех пор, пока не купируются симптомы, и не нормализуется давление у больных с гипертонической болезнью при отсутствии побочных эффектов. Нитраты не следует назначать пациентам с ОКСбпСТ, которые недавно принимали ингибиторы фосфодиэстеразы (в течение последних 24 ч для силденафила или варденафила, 48 ч — для тадалафила) в связи с риском выраженной гипотензии.

#### 4.1.3 β-адреноблокаторы

Пероральная терапия β-адреноблокаторами должна быть назначена в течение первых суток пациентам с ОКСбпСТ, у которых нет симптомов декомпенсированной СН, низкой фракции выброса, повышенного риска развития кардиогенного шока или других противопоказаний к их приёму. β-адреноблокаторы не следует вводить пациентам с вазоспастической ишемией или связанной с приёмом кокаина, так как они могут усугубить коронарный спазм (путём α-опосредованной вазоконстрикции).

#### 4.1.4 Рекомендации по антиишемической терапии в острой фазе ОКСбпСТ

Рекомендации	КР	УД
Пациентам с ОКСбпСТ рекомендуется раннее назначение β-адреноблокаторов (при отсутствии противопоказаний к их приёму)	I	B
Рекомендуется продолжить приём β-адреноблокаторов кроме случаев, когда у пациента сохраняется III или выше класс острой сердечной недостаточности по шкале Killip	I	B
С целью облегчения симптомов и регрессии депрессии сегмента ST рекомендовано назначение нитратов <sup>1</sup> . Внутривенное введение нитроглицерина показано пациентам с ОКСбпСТ при наличии персистирующей ишемии, сердечной недостаточности или артериальной гипертензии	I	C
Пациентам с вазоспастической стенокардией рекомендовано назначение блокаторов кальциевых каналов и нитратов. Использование β-адреноблокаторов у таких пациентов следует избегать	IIa	B

Примечания: <sup>1</sup> Нитраты не следует назначать пациентам с ОКСбпСТ, которые недавно принимали ингибиторы фосфодиэстеразы (в течение последних 24 ч для силденафила или варденафила, 48 ч — для тадалафила)

## 4.2 Антитромбоцитарная терапия

### 4.2.1 Аспирин

Аспирин (ацетилсалициловая кислота) широко используется в качестве антиагрегантного препарата у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Он инактивирует циклооксигеназу (ЦОГ) — фермент, который участвует в синтезе мощного активатора тромбоцитов — тромбоксана А<sub>2</sub>, поэтому влияние аспирина на безъядерные тромбоциты, в которых не происходит транскрипции, продолжается в течение всего жизненного цикла клетки. Терапию аспирином (в нагрузочной дозе 150-300 мг/сут) у пациентов с ОКСбпСТ следует начать как можно скорее.

### 4.2.2 Ингибиторы P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов

#### 4.2.2.1 Клопидогрель

Клопидогрель представляет собой пролекарство, активный метаболит которого селективно ингибирует связывание АДФ с P2Y<sub>12</sub> рецептором тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию комплекса GPIIb/IIIa, приводя к подавлению агрегации тромбоцитов. Благодаря необратимому связыванию, тромбоциты остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ в течение всего оставшегося срока своей жизни (табл. 3).

Стандартом терапии больных с ОКСбпСТ является назначение двух антиагрегантов — аспирина и клопидогреля. Однако, как показали данные многих исследований, даже сочетание этих двух антиагрегантов не всегда обеспечивает надежную профилактику тромбозов. Причина отсутствия реакции на клопидогрель стала в последнее время предметом многочисленных дискуссий. Одним из факторов невосприимчивости к этому препарату видят в генетических особенностях организма, в так называемом полиморфизме гена, ответственного за синтез фермента, превращающего клопидогрель.

#### 4.2.2.2 Прасургрель

Прасургрель так же как клопидогрель является пролекарством, активный метаболит которого более быстро, полно и тесно связывается с рецепторами тромбоцитов P2Y<sub>12</sub>, вызывая более выраженную, чем клопидогрель, ингибицию АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Результаты исследований, сравнивающих эффективность и безопасность этих двух препаратов, показали, что у больных с ОКС и запланированным ЧКВ терапия прасургрелем ассоциировалась с достоверно более низкой частотой ишемических событий, включая тромбоз стентов, и повышенным риском крупных кровотечений, включая фатальные.

Таблица 3. Ингибиторы P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов

	Клопидогрель	Прасургрель	Тикагрелор	Кангрелор
<b>Химический класс</b>	тиенопиридины	тиенопиридины	Циклопентил-триазоло-пиримидины	Стабилизированный аналог АТФ
<b>Назначение</b>	пероральное	пероральное	пероральное	внутривенное
<b>Доза</b>	300-600 мг, затем 75 мг/сут	60 мг, затем 40 мг/сут	180 мг, затем 90 мг 2р/сут	30 мкг/кг болюсно, затем инфузия 4 мкг/кг/мин
<b>Дозирование при ХБП</b>				
<b>Стадия 3 и 4 (СКФ 30-59 и 15-29 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, соответ-но)</b>	Коррекция дозы не производится	Коррекция дозы не производится	Коррекция дозы не производится	Коррекция дозы не производится
<b>Стадия 5 (СКФ &lt;15 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>)</b>	Использовать только по показаниям (профилактика стент-тромбоза)	Не рекомендовано назначение	Не рекомендовано назначение	Коррекция дозы не производится
<b>Характер ингибирования</b>	Необратимый	Необратимый	Обратимый	Обратимый
<b>Активация</b>	Пролекарство, метаболизируется в печени	Пролекарство, метаболизируется в печени	Активное вещество с дополнительным активным метаболитом	Активное вещество
<b>Начало эффекта нагрузочной дозы</b>	2-6 ч <sup>1</sup>	30 мин <sup>1</sup>	30 мин <sup>1</sup>	2 мин
<b>Длительность эффекта</b>	3-10 дн	7-10 дн	3-5 дн	1-2 ч
<b>Отмена перед хирургическим вмешательством</b>	5 дн <sup>2</sup>	7 дн <sup>2</sup>	5 дн <sup>2</sup>	1 ч

Примечания: <sup>1</sup>Возникновение эффекта может быть отложено вследствие нарушения кишечной абсорбции (к примеру, обусловленное приёмом опиатов)

<sup>2</sup>Сокращение может быть рассмотрено в случае низкого риска кровотечения

**Таблица 4.** Дозирование ингибиторов Пв/Ша гликопротеиновых рецепторов у пациентов с нормальной и нарушенной функцией почек

Лекарственный препарат	Рекомендации			
	Нормальная функция почек или ХБП 1-2 (СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )	ХБП 3 стадии (СКФ 30-59 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )	ХБП 4 стадии (СКФ 15-29 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )	ХБП 5 стадии (СКФ < 15 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )
<b>Эптифибатид</b>	Болюсно 180 мкг/кг, затем в/в инфузия 2 мкг/кг/мин	Коррекция дозы болюса не производится. Снизить дозу инфузии до 1 мкг/кг/мин при СКФ <50мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	Назначение не рекомендовано	Назначение не рекомендовано
<b>Тирофибан</b>	Болюсно 25 или 10 мкг/кг, затем в/в инфузия 0,15 мкг/кг/мин	Коррекция дозы не производится	Коррекция дозы болюса не производится. Снизить дозу инфузии до 0,05 мкг/кг/мин	Назначение не рекомендовано
<b>Абциксимаб</b>	Болюсно 0,25 мкг/кг, затем в/в инфузия 0,125 мкг/кг/мин (макс 10 мкг/мин)	Рекомендации об использовании абциксимаба или коррекции его доз у больных с ХБП отсутствуют.		

#### 4.2.2.3 Тикагрелор

Тикагрелор представляет собой активное вещество, которое метаболизируется посредством изофермента СУР3А4. Обратимый характер ингибирования P2Y12 рецепторов тромбоцитов является неоспоримым преимуществом тикагрелора, что означает более быстрое прекращение антиагрегантного эффекта после отмены препарата. Это обстоятельство представляется важным при инвазивных вмешательствах и перед предстоящей процедурой АКШ.

Как и прасургель, тикагрелор характеризуется быстрым началом терапевтического действия и обеспечивает выраженное и стойкое ингибирование активации тромбоцитов. По результатам многоцентрового исследования PLATO, в сравнении с клопидогрелем, тикагрелор у больных с ОКСбпСТ достоверно снижал частоту развития ИМ, общей и сердечно-сосудистой смертности без существенного повышения риска кровотечений.

#### 4.2.2.4 Кангрелор

Кангрелор является быстродействующим обратимым ингибитором агрегации тромбоцитов и предназначен для внутривенного введения. По данным нескольких слепых рандомизированных исследований, в сравнении с клопидогрелем или плацебо, использование кангрелора при ЧКВ сопровождалось снижением частоты тромботических осложнений при ЧКВ, но увеличивало риск кровотечений.

#### 4.2.3 Ингибиторы Пв/Ша гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов

Эти ингибиторы блокируют рецепторы, претерпевающие конформационные изменения во время активации тромбоцитов, что предотвращает их агрегацию. При проведении ЧКВ у больных ОКС, ингибиторы Пв/Ша гликопротеиновых рецепторов преду-

преждают развитие неблагоприятных кардиальных исходов (смерть, ИМ). Хотя использование препаратов данной группы ассоциируется с повышением риска серьезных геморрагических осложнений, но это не приводит к увеличению частоты геморрагических инсультов. Дозирование ингибиторов Пв/Ша гликопротеиновых рецепторов у пациентов с нарушенной функцией почек представлено в табл. 4.

#### 4.2.4 Рекомендации по антитромботической терапии у больных с ОКСбпСТ

Рекомендации	КР	УД
Терапию аспирином (в нагрузочной дозе 150-300 мг и поддерживающей — 75-100 мг/сут) рекомендуется начать всем пациентам с ОКСбпСТ без наличия противопоказания к его приему как можно скорее и продолжать неопределенно долго	I	A
Всем пациентам, перенесшим ОКСбпСТ, в дополнение к аспирину рекомендуется назначать ингибиторы P2Y12 рецепторов тромбоцитов по меньшей мере на протяжении 12 мес при отсутствии противопоказаний к их приёму <ul style="list-style-type: none"> <li>• тикагрелор (180 мг нагрузочной дозы, затем 90 мг 2 раза в сутки поддерживающей) рекомендован всем пациентам, имеющим средний/высокий риск ишемических событий</li> <li>• прасургель (60 мг нагрузочной дозы, затем 10 мг/сут поддерживающей) рекомендован больным, которым показано ЧКВ</li> <li>• клопидогрель (300-600 мг нагрузочной дозы, затем 75 мг/сут поддерживающей) рекомендован больным, которым по каким-либо причинам не может быть назначен тикагрелор/прасургель, а также тем, кому необходим приём пероральных антикоагулянтов</li> </ul>	I	A
	I	B
	I	B
	I	B
Назначение ингибиторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов на более короткий период (3-6 мес.) рекомендовано больным после имплантации покрытого стента нового поколения, имеющим высокий риск кровотечения	IIb	A

Рекомендации	КР	УД
Назначение прасугреля не рекомендуется в случае, когда не известна анатомия коронарных артерий	III	B
Пациентам, которым проводится ЧКВ, в качестве одного из препаратов выбора может использоваться ИГП Пь/Ша тромбоцитов	IIa	C
Кангрелор может быть назначен больным ранее не принимавшим ингибиторы P2Y12 рецепторов тромбоцитов, которым проводится ЧКВ	IIb	A
Назначение ингибиторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов в дополнение к аспирину на протяжении 12 мес может быть рассмотрено после оценки риска кровотечения и ишемических событий	IIb	A
Назначение ингибиторов протонной помпы в дополнение к ДАТ рекомендовано больным, имеющим высокий риск желудочно-кишечных кровотечений (язва и кровотечения из ЖКТ в анамнезе, постоянный приём антикоагулянтной терапии, НПВП, ГКС или два и более из следующих факторов: возраст ≥ 65 лет, диспепсия, ГЭРБ, хроническое употребление алкоголя)	I	B
Пациентам, которым планируется проведение хирургических вмешательств, необходимо прекратить приём клопидогреля и тикагрелора минимум за 5 дн, а прасугреля — за 7 дн до операции	IIa	C
В случае необходимости проведения хирургического вмешательства, которое не может быть отложено, или при развитии кровотечения, возможно прекращение приёма ингибиторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов через 1 мес после проведения ЧКВ с имплантацией непокрытого стента и через 3 мес после имплантации покрытого стента нового поколения	IIb	C

### 4.3 Терапия антикоагулянтами

Антикоагулянты широко используют в лечении больных с ОКСбпСТ, поскольку эта группа препаратов направлена на ингибирование активности тромбина и предотвращение его генерации, тем самым снижая риск ишемических событий. Дозирование антикоагулянтов у пациентов с нарушенной функцией почек представлено в табл. 5.

#### 4.3.1 Нефракционированный гепарин

Нефракционированный гепарин (НФГ) — это препарат, который опосредованно (за счет взаимодействия с антитромбином III) ингибирует основной фермент свертывающей системы крови тромбин, что приводит к антикоагуляционному и антитромботическому эффектам. В большинстве случаев антикоагуляционное свойство препарата достигается ценой увеличения частоты геморрагических осложнений. По этой причине терапия НФГ проводится под строгим контролем его действия. В настоящее время наиболее адекватным способом контроля антикоагулянтной активности НФГ является активированное частичное тромбопластиновое время

(АЧТВ), значение которого при терапии НФГ должно увеличиваться не более чем в 2,5 раза по сравнению с нормальным. Другими недостатками являются сравнительно низкая биодоступность НФГ при подкожном введении и короткая продолжительность действия, что определяет необходимость постоянной внутривенной его инфузии. Помимо АЧТВ, при проведении терапии НФГ необходим контроль гемоглобина и числа тромбоцитов как минимум один раз в сутки, поскольку НФГ может вызывать тяжёлое осложнение — гепарин-индуцированную тромбоцитопению.

Пациентам с ОКСбпСТ рекомендовано внутривенное назначение НФГ: болюсно 60-70 МЕ/кг (максимум 5000 МЕ) с последующей инфузией 12-15 МЕ/кг/ч (максимум 1000 МЕ/ч), скорректированные по АЧТВ.

#### 4.3.2 Низкомолекулярный гепарин

Указанных недостатков практически лишены низкомолекулярные гепарины (НМГ), полученные путём деполимеризации НФГ. Антикоагулянтное действие НМГ обусловлено в наибольшей степени инаktivацией факторов Ха, XIa и калликреина. Слабое влияние НМГ на фактор IIa значительно уменьшает частоту развития геморрагических осложнений по сравнению с НФГ, а предсказуемый антикоагулянтный эффект, обусловленный 90-100% биодоступностью при подкожном введении и низким связыванием с белками плазмы, объясняет отсутствие строгой необходимости в лабораторном контроле, за исключением случаев почечной недостаточности и выраженного ожирения. В сравнении с НФГ, применение НМГ (эноксапарина) при ОКСбпСТ снижает и риск развития других неблагоприятных исходов.

Эноксапарин вводят подкожно в дозе 1 мг/кг каждые 12 ч (у пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин дозу снижают до 1 мг/кг подкожно 1 р/сут) в течение всего срока госпитализации больных или в период ЧКВ.

#### 4.3.3 Фондапаринукс

Фондапаринукс представляет собой синтетический пентасахарид, который селективно ингибирует активность фактора Ха, прерывая активацию тромбина и образование тромба. Эффект фондапаринукса наступает опосредованно, через связывание с антитромбином III и индуцирование необратимой конформации молекулы последнего. В результате антикоагулянтная активность антитромбина III возрастает примерно в 300 раз по сравнению с нативной. После активации антитромбина III молекула фондапаринукса высвобождается из связи с ним и становится доступной для активации следующей его молекулы. Благодаря обратимому механизму связывания антикоагулянтный эффект препарата реализуется

Таблица 5. Дозирование антикоагулянтов у пациентов с нормальной и нарушенной функцией почек

Лекарственный препарат	Нормальная функция почек или ХБП 1-3 стадии (СКФ $\geq 30$ мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )	ХБП 4 стадии (СКФ 15-29 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )	ХБП 5 стадии (СКФ $<15$ мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )
Нефракционированный гепарин	<i>Перед проведением КВЛ:</i> в/в 60-70 МЕ/кг (max 5000 МЕ) с последующей инфузией 12-15 МЕ/кг/ч (max 4000 МЕ/ч), скорректированной по АЧТВ. <i>В период проведения ЧКВ:</i> в/в 70-100 МЕ/кг (50-70 МЕ/кг при назначении ИГП Пв/Ша тромбоцитов)	Коррекция дозы не производится	Коррекция дозы не производится
Эноксапарин	1 мг/кг п/к каждые 12 ч в течение всего срока госпитализации или в период проведения ЧКВ	1 мг/кг подкожно 1 р/сут	Назначение не рекомендовано
Фондапаринукс	2,5 мг п/к 1 р/сут в течение всего времени пребывания в стационаре или в период проведения ЧКВ	Назначение не рекомендовано при СКФ $< 20$ мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	Назначение не рекомендовано
Бивалирудин	Болюсно 0,75 мг/кг с последующей инфузией в дозе 1,85 мг/кг/ч	Коррекция дозы болюса не производится. Снизить дозу инфузии до 1 мг/кг/мин	Коррекция дозы болюса не производится. Снизить дозу инфузии до 0,25 мкг/кг/мин

посредством небольшой дозы, при назначении которой нет необходимости ориентироваться на массу тела больного и проводить её коррекцию в зависимости от клиренса креатинина.

Абсолютная биодоступность фондапаринукса при подкожном введении составляет 100%. Препарат имеет линейную фармакокинетику, низкую вариабельность действия у разных пациентов и период полувыведения, равный 15-17 ч, что позволяет его назначать в виде однократной подкожной инъекции в фиксированной дозировке 2,5 мг. Назначение фондапаринукса не рекомендовано при СКФ  $< 20$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

Фундаментальная доказательная база, убедительно продемонстрировавшая высокую эффективность и безопасность фондапаринукса по сравнению со стандартными антикоагулянтами, была получена лишь относительно недавно, в исследованиях программы OASIS. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании фондапаринукс сравнивался с эноксапарином у пациентов с нестабильной стенокардией и ИМбпСТ. На девятый день исследования оценивались смертность, количество ИМ или рефрактерной ишемии (первичные конечные точки), а также количество больших кровотечений и комбинация этих факторов. Средний период наблюдения составил шесть месяцев. По его результатам число пациентов, достигших первичных конечных точек, было сопоставимо в обеих подгруппах, но частота больших кровотечений на 9-й день была достоверно ниже в подгруппе фондапаринукса.

#### 4.3.4 Бивалирудин

Другим относительно новым препаратом, рекомендованным для лечения ОКС, является бивалирудин. Этот препарат представляет собой синтетический

аналог гирудина, являющийся прямым ингибитором тромбина и действующий как на циркулирующий (свободный), так и на связанный с фибрином тромбин. Бивалирудин сохраняет активность под действием веществ, высвобождаемых тромбоцитами, не присоединяется к белкам плазмы и потому обладает достаточно предсказуемым антикоагулянтным эффектом.

По данным крупных исследований, бивалирудин в комбинации с ингибитором гликопротеиновых рецепторов Пв/Ша тромбоцитов обладает сопоставимой эффективностью, но большей безопасностью при проведении ЧКВ по сравнению с комбинацией НФГ и ингибитора гликопротеиновых рецепторов Пв/Ша тромбоцитов, что выражается в снижении частоты больших интра- и послеоперационных кровотечений. Этот эффект прослеживается при лечении всех форм ОКС и стабильной ИБС и потому, согласно рекомендациям, бивалирудин, наряду с НФГ и эноксапарином, показан при интервенционной тактике лечения.

#### 4.3.5 Рекомендации по антикоагулянтной терапии у больных с ОКСбпСТ

Рекомендации	КР	УД
Всем пациентам с ОКСбпСТ в дополнение к антитромбоцитарной рекомендуется антикоагулянтная терапия независимо от первоначальной стратегии лечения в виде п/к инъекций фондапаринукса в дозе 2,5 мг ежедневно (в виду наиболее благоприятно профиля эффективность-безопасность)	I	B
Бивалирудин в нагрузочной дозе 0,75 мг/кг с последующим введением в дозе 1,75 мг/кг/ч рекомендован в качестве альтернативы комбинации НФГ и ИГП Пв/Ша тромбоцитов в период проведения диагностической ангиографии или ЧКВ	I	A

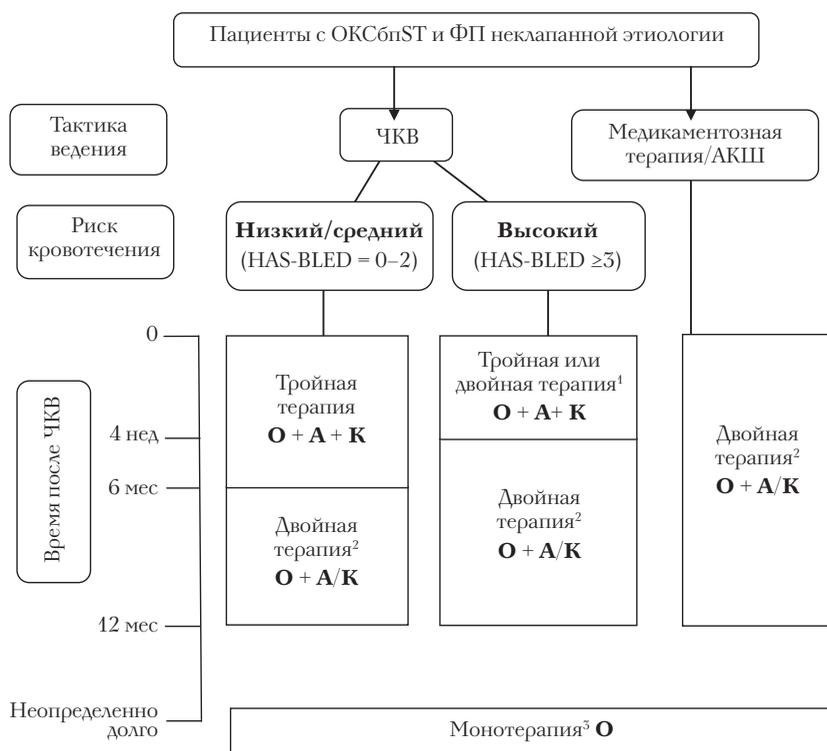
Рекомендации	КР	УД
НФГ в нагрузочной дозе 70-100 МЕ/кг (50-70 МЕ/кг при комбинации с ИГП Пб/Ша тромбоцитов) рекомендован при ЧКВ больным, не получающим другого антикоагулянта	<b>I</b>	<b>B</b>
Если ЧКВ выполняется на фоне подкожного введения фондапаринукса (2,5 мг/сут), с целью снижения риска катетерного тромбоза необходимо дополнительно назначить НФГ (70-85 МЕ/кг внутривенно или 50-70 МЕ/кг в случае комбинации с ИГП Пб/Ша тромбоцитов)	<b>I</b>	<b>B</b>
Эноксапарин (в дозе 1 мг/кг подкожно каждые 12 ч) или НФГ рекомендованы в случае, когда не возможно назначение фондапаринукса	<b>I</b>	<b>B</b>
У пациентов с ОКСбпСТ после проведения ЧКВ антикоагулянтная терапия должна быть прекращена, если нет причины для ее продолжения	<b>IIa</b>	<b>C</b>
Пациентам с ОКСбпСТ без наличия инсульта/ТИА в анамнезе, имеющим высокий ишемический риск и низкий риск кровотечений, после прекращения парентеральной антикоагулянтной терапии в дополнение к аспирину и клопидогрелю может быть назначен ривароксабан в дозе 2,5 мг 2р/сут на протяжении 1 г	<b>IIb</b>	<b>B</b>

#### 4.4 Назначение антитромбоцитарных препаратов пациентам, нуждающимся в длительном приёме пероральных антикоагулянтов

##### 4.4.1 Пациенты, нуждающиеся в чрескожном коронарном вмешательстве

Около 6-8% пациентов, перенесших ЧКВ, нуждаются в долгосрочном приёме пероральных антикоагулянтов вследствие наличия фибрилляции предсердий (ФП), механических клапанов сердца или венозной тромбоемболии.

Выбор типа стента (нового поколения DES или BMS) у таких пациентов является спорным. Результаты исследований показали, что пациентам, которые по каким-либо причинам (например, высокий риск кровотечения) не могут длительно принимать двойную антитромбоцитарную терапию, следует отдавать предпочтение DES стентам нового поколения. На сегодняшний день нет данных о сроках прекращения приёма любого антиагреганта у стентированных пациентов, требующих постоянного назначения перорального антикоагулянта. Однако в соответствии с рекомендациями текущего документа в данной популяции пациентов может быть рассмотрено прекращение приёма любого антиагреганта через 12 мес вне зависимости от типа стента (рис. 1).



**O** — оральные антикоагулянты,  
**A** — аспирин 75-100 мг,  
**K** — клопидогрель 75мг

Примечания:

<sup>1</sup> Двойная терапия оральным антикоагулянтом и клопидогрелем может быть назначена пациентам с низким ишемическим риском.

<sup>2</sup> Аспирин как альтернатива клопидогрелю может быть назначен пациентам, принимающим двойную терапию (пероральный антикоагулянт + антитромбоцитарный препарат); тройная терапия может быть назначена до 12 мес пациентам с высоким ишемическим риском.

<sup>3</sup> Двойная терапия (пероральный антикоагулянт + антитромбоцитарный препарат) на протяжении 12 мес может быть назначена пациентам с очень высоким ишемическим риском. Больным, которым был установлен стент, двойная антитромбоцитарная терапия может быть альтернативой тройной. Также этой группе пациентов может быть назначена комбинация антикоагулянт + антитромбоцитарный препарат в случае, когда результаты по шкале CHA2DS2-VASc составляют 1 балл для мужчин и 2 балла для женщин.

**Рисунок 1.** Антитромбоцитарная стратегия у пациентов с ОКСбпСТ на фоне фибрилляции предсердий неклапанной этиологии

#### 4.4.2 Пациенты, нуждающиеся в аортокоронарном шунтировании

Пациенты, нуждающиеся в АКШ и принимающие антикоагулянтную терапию, подвержены высокому риску кровотечений. Перед плановым АКШ им необходима отмена антагонистов витамина К. В ургентных ситуациях показано введение комбинации концентрата четырех инактивирующих факторов (25 МЕ/кг) протромбинового комплекса и приём пероральной формы витамина К для быстрой нормализации гемостаза во время операции.

Опыт проведения ургентного АКШ у пациентов, принимающих новые оральные антикоагулянты (НОАК), ограничен. Считается, что назначение концентрата факторов протромбинового комплекса будет способствовать нормализации гемостаза. В плановых ситуациях рекомендуется отмена НОАК за 48 ч до проведения АКШ. Пациентам с ОКС, которые нуждаются в назначении ОАК, необходимо возобновить приём антитромбоцитарного препарата (аспирин) и антикоагулянта после выполнения АКШ как только установится контроль над возможным кровотечением, в то время как тройная терапия должна быть отменена.

#### 4.4.3 Рекомендации по назначению антитромбоцитарных препаратов пациентам с ОКСбпСТ, нуждающимся в постоянном приёме ОАК

Рекомендации	КР	УД
Пациентам, имеющим строгие показания к назначению ОАК (ФП с CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc $\geq 2$ , венозные тромбозы в анамнезе, тромбы в ЛЖ либо протезированные клапаны), рекомендован их приём в сочетании с антитромбоцитарными препаратами	I	C
Ранняя КВГ (в течение 24 ч) должна быть выполнена у пациентов со средним и высоким риском, независимо от назначения ОАК, с целью определения тактики лечения (ЧКВ или АКШ) и подбора оптимальных антитромботических препаратов	IIa	C
Не рекомендуется назначать двойную антитромбоцитарную терапию (аспирин + ингибитор P2Y <sub>12</sub> рецепторов) в сочетании с ОАК перед проведением КВГ	III	C
Во время проведения ЧКВ рекомендуется дополнительное назначение парентерального антикоагулянта, независимо от времени приёма последней дозы НОАК и в случае, если уровень МНО составляет $\leq 2,5$ у пациентов, принимающих антагонисты витамина К	I	C
Для больных с ОКСбпСТ, ФП и результатами по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc 1 балл (для мужчин) и 2 балла (для женщин), которым был установлен стент, альтернативой тройной антитромбоцитарной терапии является двойная (включая ингибитор P2Y <sub>12</sub> рецепторов)	IIa	C

Рекомендации	КР	УД
При низком риске кровотечения (HAS-BLED $\leq 2$ ) на протяжении 6 мес должна быть назначена тройная терапия с ОАК, аспирином (75–100 мг/сут) и клопидогрелем (75 мг/сут), а в последующем — комбинация ОАК с аспирином (75–100 мг/сут) или клопидогрелем (75 мг/сут) до 12 мес	IIa	C
При высоком риске кровотечения (HAS-BLED $\geq 3$ ) на протяжении 1 мес должна быть назначена тройная терапия ОАК, аспирином (75–100 мг/сут) и клопидогрелем (75 мг/сут), а в последующем — комбинация ОАК с аспирином (75–100 мг/сут) или клопидогрелем (75 мг/сут) до 12 мес независимо от типа стента.	IIa	C
У пациентов с высоким риском кровотечения (HAS-BLED) и низким риском развития стент-тромбоза двойная терапия ОАК с клопидогрелем (75 мг/сут) может быть рассмотрена в качестве альтернативы тройной антитромбоцитарной терапии	IIb	B
Не рекомендуется использование тикагрелора или празугреля как части тройной антитромбоцитарной терапии	III	C
Радиальный доступ имеет преимущество перед феморальным во время проведения ЧКВ	I	A
Пациентам, требующим приёма ОАК, необходимо устанавливать стенты с лекарственным покрытием нового поколения	IIa	B

#### 4.5 Рекомендации по ведению пациентов с ОКСбпСТ и острым кровотечением

Рекомендации	КР	УД
Пациентам с кровотечением, ассоциированным с приёмом антагонистов витамина К, показано назначение концентрата четырех факторов протромбинового комплекса и внутривенное введение витамина К (10 мг)	IIa	C
Пациентам с жизнеугрожающим кровотечением, ассоциированным с приёмом НОАК, показано назначение концентрата протромбинового комплекса	IIa	C
Пациентам с анемией и недоказанным активным кровотечением может быть назначено переливание крови при уровне гематокрита $< 25\%$ или гемоглобина $< 70$ г/л.	IIb	C

Ⓐ

#### Список литературы:

- Roffi M., Patrono C., Collet J-P. et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal. 2015. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>

*Продолжение читайте в следующем номере журнала*

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

**Л.Ю. Ильченко\*<sup>1</sup>, С.В. Оковитый<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета № 2 Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский научно-исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>Кафедра фармакологии и клинической фармакологии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## РЕМАКСОЛ: МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. Часть 1

**L.Yu. Ilchenko\*<sup>1</sup>, S.V. Okovity<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> — Federal State budget institution of higher education «Pirogov Russian National Research Medical University», Department of Medical Faculty Hospital Therapy № 2, Moscow, Russia

<sup>2</sup> — Federal State budget institution of higher education «Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy», Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology Saint-Petersburg, Russia

## REMAXOL: MECHANISMS OF ACTION AND APPLICATION IN REAL CLINICAL PRACTICE. Part I

**Резюме**

В обзоре рассматриваются основные патогенетические эффекты оригинального отечественного препарата ремаксол, сочетающего свойства сбалансированного полиионного раствора (в состав которого дополнительно введены метионин, инозин, никотинамид и янтарная кислота), антиоксиданта, антигипоксанта и гепатотропного средства. Представлены результаты его применения в клинической практике у пациентов с алкогольной жировой болезнью печени, метаболическими нарушениями, вирусными гепатитами, лекарственной гепатотоксичностью и в периоперационной период.

**Ключевые слова:** ремаксол, механизмы действия, клиническое применение.

**Abstract**

The main pathogenic effects of the original natedrug — remaxol combining properties of balanced polyionic solution (methionine, inosine, nicotinamide and succinic acid were introduced additionally), antioxidant, antihypoxant and hepatotropic agent are considered in review. The results of its application in clinical practice among patients with alcoholic fatty liver disease, metabolic disorders, viral hepatitis, drug hepatotoxicity and in the perioperative period are presented.

**Keywords:** remaxol, mechanisms of action, clinical application.

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-16-21

SAM — S-аденозилметионин, ААС — алкогольный абстинентный синдром, АЖБП — алкогольная жировая болезнь печени, АЛТ — аланиновая аминотрансфераза, ВГ — восстановленный глутатион, ГП — глутатионпероксидаза, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, МАТ — метионинаденозилтрансфераза, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, СЖК — свободных жирных кислот, ЦП — цирроз печени

\*Контакты. E-mail: ilchenko-med@yandex.ru. Телефон: (916) 925-66-25

## Введение

Современная фармакотерапия заболеваний печени строится на комплексном использовании нескольких направлений:

- 1) профилактического, призванного обеспечить первичную защиту печени от различных повреждений;
- 2) этиотропного, направленного на элиминацию патологического возбудителя из организма;
- 3) патогенетического, нацеленного на коррекцию универсальных мультифакторных и разновременных звеньев патогенеза заболевания;
- 4) симптоматического.

Основной целью лечения болезней печени и их осложнений является устранение этиологических факторов и/или ключевых патогенетических механизмов заболевания с восстановлением морфологической и функциональной полноценности органа [8].

Среди препаратов, применяемых для фармакотерапии различных поражений печени, можно выделить относительно небольшую группу лекарственных средств, для которых гепатотропное действие является основным, преобладающим или имеющим самостоятельное клиническое значение. Фармакологический эффект этих препаратов включает повышение резистентности печени к повреждающему действию различных патогенов, восстановление функциональной активности гепатоцитов, регуляцию репаративно-регенераторных процессов. Определенное сходство ключевых звеньев патогенеза поражений печени позволяет при всей их полиэтиологичности применять достаточно близкую патогенетическую терапию.

Гипоксия — один из типовых патологических процессов, сопровождающих развитие разнообразных поражений печени. Именно гипоксия, являющаяся следствием нарушения митохондриального окислительного фосфорилирования и дефицита образования аденозинтрифосфата, приводит к появлению избытка высокоактивных форм и соединений кислорода с развитием свободнорадикального окисления, роль которого в патогенезе ряда заболеваний печени не вызывает сомнений. При поражениях печени гипоксия имеет черты как тканевой гипоксии, вследствие нарушения утилизации кислорода в гепатоцитах (например, при воздействии избытка свободных жирных кислот (СЖК), экзо- и эндогенных токсикантов (в том числе лекарственных препаратов, разобщающих окисление и фосфорилирование в митохондриях и приводящих к развитию митохондриальной дисфункции)), так и циркуляторной, формирующейся при локальных или центральных нарушениях гемодинамики (например, при шоке, травматических повреждениях, фиброзе и циррозе печени и т.д.) [10].

Таким образом, несоответствие энергопотребности гепатоцитов и энергопродукции в системе митохондриального окислительного фосфорилирования, независимо от причины его возникновения, составляет суть гипоксических нарушений при самой разнообразной патологии печени. Энергодефицит является краеугольным камнем любой формы гипоксии и обуславливает сходные или однотипные метаболические и структурные сдвиги в различных органах и тканях.

В условиях тканевой гипоксии печени, патофизиологическим субстратом которой является митохондриальная дисфункция, лежащая в основе или сопровождающая развитие различных поражений органа, потенциально эффективны препараты — активаторы сукцинатоксидазного звена дыхательной цепи. Это ФАД-зависимое звено цикла трикарбоновых кислот, более резистентное к гипоксии по сравнению с НАД-зависимыми оксидазами. Оно способно определенное время поддерживать продукцию энергии в клетке при условии достаточного количества в митохондриях субстрата окисления в данном звене — янтарной кислоты [7].

Одним из лекарственных средств, созданных на основе янтарной кислоты, является ремаксол (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия, рег. № ЛСР-009341/09 от 19.11.2009), представляющий собой оригинальный препарат, сочетающий свойства сбалансированного полиионного раствора (в состав которого введены янтарная кислота, метионин, инозин и никотинамид), антигипоксанта и гепатотропного средства. В рамках коррекции митохондриальной дисфункции гепатоцитов эффект ремаксолола обеспечивается янтарной кислотой, оказывающей антигипоксическое (поддержание активности сукцинатоксидазного звена окисления) и не прямое антиоксидантное (сохранение пула восстановленного глутатиона) действие.

Помимо субстратного антигипоксического действия, сукцинат опосредует свои эффекты и как лигандспецифических рецепторов, сопряженных с G-белками (SUCNR1, GPR91) и обнаруживающихся на цитоплазматической мембране клеток. Эти рецепторы локализуются во многих тканях — в почках (эпителий проксимальных канальцев, клетки юкстагломерулярного аппарата), печени, селезенке, сосудах, головном мозге (клетки глии) [18, 22]. Активация этих рецепторов сукцинатом, присутствующим в плазме крови и межтканевой жидкости, регулирует адаптацию клеток к недостатку или нарушению утилизации кислорода [11]. Модуляция активности SUCNR1 через изменение концентрации сукцината является одним из способов контроля секреции метаболитических гормонов или регуляции метаболической активности различных клеток. То есть, по сути, действие сукцината, в опре-

деленной мере, можно назвать гормоноподобным (в дополнение к своим свойствам энергодающего субстрата) [4, 19].

Никотинамид в составе препарата активирует НАД-зависимые ферментные системы. Благодаря этому происходит как активация синтетических процессов в гепатоцитах, так и поддержание их энергетического обеспечения.

Входящий в состав ремаксоло метионин, под влиянием метионинаденозилтрансферазы (МАТ) превращается в S-аденозилметионин (SAM), активно включающийся в дальнейшем в синтез холина, лецитина и других фосфолипидов. Экспериментальные данные показали, что под влиянием препарата происходит увеличение эндогенного SAM в гепатоцитах. Так, в эксперименте пятидневное внутривенное введение ремаксоло в дозе 25,0 мл/кг массы тела способствовало активации синтеза эндогенного адеметионина в ткани печени как у здоровых крыс, так и у животных с поражением печени. Причем в последнем случае данный эффект был выражен гораздо в большей степени. Выявленный эффект существенен и может рассматриваться в качестве компонента гепатотропного действия препарата [14, 15].

За счет инозина достигается увеличение содержания общего пула пуриновых нуклеотидов, необходимых не только для ресинтеза макроэргов (АТФ и ГТФ), но и вторичных мессенджеров (цАМФ и цГМФ), а также нуклеиновых кислот. Определенную роль может играть способность инозина несколько подавлять активность ксантиноксидазы, что приводит к снижению продукции высокоактивных форм и соединений кислорода.

Инфузионный раствор обеспечивает объем-зависимое детоксицирующее действие, имеющее важное значение при разнообразной патологии печени, сопровождающейся развитием эндотоксемии.

Благодаря воздействию на ключевые механизмы патогенеза поражений печени, ремаксоло может рассматриваться как препарат с универсальным гепатотропным действием для инициальной терапии различных заболеваний печени.

Переносимость, клиническая эффективность и безопасность данного препарата оценены в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях [3, 6, 9]. Применение ремаксоло, обладающего гепатопротективным, антигипоксическим и непосредственным антиоксидантным действием, значительно уменьшает клинические проявления и выраженность цитолитического и холестатического синдромов у пациентов с патологией печени алкогольной и вирусной этиологии, метаболическими наруше-

ниями, лекарственной гепатотоксичностью, а также у больных в периоперационном периоде.

Далее в обзоре представлены обобщенные результаты экспериментальных исследований и клинической оценки эффективности и безопасности применения ремаксоло при различных поражениях печени.

### **Алкогольная жировая болезнь печени**

Употребление алкоголя, особенно хроническое, является независимым фактором развития и прогрессирования митохондриальной дисфункции гепатоцитов. При этом происходят не только выраженные изменения в структуре (набухание, изменение размера и формы) и функциях митохондрий, но и в составе фосфолипидов, а также проницаемости мембран.

Так в митохондриях гепатоцитов животных, подвергавшихся длительному воздействию алкоголя, снижается количество компонентов дыхательной цепи и АТФ-синтезирующих ферментов. Это приводит к падению скорости синтеза АТФ в митохондриях и общему снижению числа макроэргов в печени. Также алкоголь может изменять содержание белка в митохондриях, что вторично нарушает процесс функционирования дыхательной цепи и образования АТФ [20].

Воздействие этанола характеризуется развитием элементов тканевой гипоксии в печени за счет формирования относительного недостатка кислорода в гепатоцитах за счет активного расходования его в процессе детоксикации. Кроме того, при метаболизме алкоголя происходит быстрое истощение пула НАД<sup>+</sup> при участии алкоголь- и ацетальдегиддегидрогеназ. Поступление алкоголя также вызывает повышение проницаемости стенки кишечника, сопровождающееся увеличением поступления бактериальных эндотоксинов в кровь, что провоцирует иммунный ответ, увеличивает активность гепатоцитов и непаренхимных клеток печени с сопутствующим повышением потребления ими кислорода. При этом значительно снижается способность митохондрий к образованию АТФ, в отличие от здоровых митохондрий в подобных условиях [20, 21].

Интересные данные были получены на модели экспериментальной алкогольной интоксикации. Использование ремаксоло практически нивелировало наблюдавшиеся изменения в виде жировой дистрофии печени, поражения почек и миокарда, в то время как применение глюкозы лишь несколько уменьшало степень выраженности патологических изменений внутренних органов.

# РЕМАКСОЛ® ЗАЩИТА И ВОССТАНОВЛЕНИЕ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ



## РЕМАКСОЛ®

ЗАЩИЩЕН ПАТЕНТОМ. ПРОИЗВОДИТСЯ ПО GMP

## КАЖДАЯ КЛЕТКА ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ

- Комплексно решает проблему гепатопротекции
- Эффективен при широком спектре заболеваний печени
- Быстро купирует показатели синдрома цитолиза, холестаза
- Улучшает самочувствие больных
- Сокращает сроки лечения



РОССИЯ, 192102, Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ,  
УЛ. САЛОВА, Д. 72, КОР. 2, ЛИТ. А,  
ТЕЛ.: +7 (812) 710-82-25  
[WWW.POLYSAN.RU](http://WWW.POLYSAN.RU), [INFO@POLYSAN.RU](mailto:INFO@POLYSAN.RU)

В группе животных, получавших ремаксол, наблюдали достоверную нормализацию состояния и улучшение функций внутренних органов, что сопровождалось активацией процессов тканевого дыхания и уменьшением тканевой концентрации токсичных недоокисленных метаболитов. Значительно снижался уровень активности цитолитических ферментов, в органах повышалось содержание макроэргов. Полученные результаты были подтверждены морфологическими и гистологическими исследованиями [13].

В 2010-2012 гг. проведено сравнительное клиническое исследование эффективности адеметионина и ремаксола у 130 больных с острым отравлением этанола, развившемся на фоне алкогольной жировой болезни печени (АЖБП) [16, 17]. Критериями включения пациентов в исследование было наличие этанола в крови или моче свыше 1,5 промилле и повышение активности аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) от 80 ЕД/л до 600 ЕД/л.

Больные были разделены на две группы по 65 человек, сопоставимые по возрасту, полу и тяжести состояния. В комплексе интенсивной терапии пациенты I группы в качестве гепатопротекторного препарата получали ремаксол, а II группы (группы сравнения) — адеметионин. Разделение больных по группам проводили с помощью рандомизационного кода с использованием конвертов.

В стационаре больным на фоне базисной терапии вводили препараты дважды в сутки, внутривенно, медленно. Однократная доза ремаксола составила 400 мл и адеметионина — 400 мг в разведении 0,9% — 400 мл физиологического раствора.

Применение ремаксола у пациентов приводило к улучшению клинической картины, что проявлялось в уменьшении продолжительности периода токсической энцефалопатии, снижении частоты развития и длительности алкогольного делирия. Абсолютный риск развития алкогольного делирия у больных, получавших адеметионин, составил 0,65 против 0,15 — у больных, получавших ремаксол, а относительный риск — 4,8 (>1). Это указывает на высокую вероятность возникновения делирия у пациентов II группы, получавших адеметионин. Кроме того на фоне терапии ремаксолом отмечено уменьшение числа алкогольных психозов в сравнении с больными, принимавшими адеметионин. Клиническая эффективность препарата проявилась и в сокращении сроков пребывания больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в 3,4 раза (с 22,3 до 6,2 суток), а также в уменьшении общей продолжительности лечения.

Исследователями зарегистрировано снижение цитолиза в 1,5 раза. Начиная с 3-х суток применения,

ремаксол способствовал снижению уровня лактата в 1,4 раза, малонового диальдегида — в 1,5 раза, а отсутствие кетоновых тел в моче при его применении было отмечено уже на 2-е сутки. При использовании ремаксола получена значительная регрессия метаболических расстройств, что проявилось снижением уровня гипергликемии на фоне уменьшения уровня лактата, а также улучшением белково-синтетической функции печени (зарегистрировано повышение уровня альбумина, фибриногена) и липидного обмена (снижение уровня холестерина и триглицеридов).

Кроме того в группе пациентов, получавших ремаксол, наблюдали более значимое увеличение основных элементов системы антиоксидантной защиты — восстановленного глутатиона (ВГ) и глутатионпероксидазы (ГП), что подтверждает антиоксидантные свойства ремаксола.

Одной из задач другого исследования с аналогичным дизайном [17] явилась сравнительная оценка влияния ремаксола и адеметионина на показатели белкового обмена у 92 больных с острым отравлением этанола на фоне АЖБП [5]. Среди пациентов основной группы, получавших ремаксол (n=47), отмечено увеличение содержания альбумина к 7-м суткам терапии ( $39,1 \pm 0,8$  г/л и  $42,2 \pm 0,8$  г/л соответственно) в сравнении с больными группы сравнения, принимавших адеметионин и не продемонстрировавших аналогичной динамики ( $44,3 \pm 0,9$  г/л и  $41,4 \pm 1,3$  г/л соответственно).

Применение ремаксола способствует уменьшению выраженности клинических проявлений и улучшению прогноза при острых отравлениях этанолом не только благодаря его гепатотропному действию, но и участию в коррекции метаболических расстройств.

Наряду с этим в проведенных исследованиях установлены фармако-экономические преимущества ремаксола по сравнению с адеметионином. Так комплексная терапия с включением ремаксола позволила снизить затраты в среднем на 21,7% (на 11,47 тыс. руб. в расчете на 1 пациента) и в целом на 11,9-30,3% — в период госпитализации (по данным стоимости лекарственных средств в г. Санкт-Петербурге в 2011 г.) [12, 17].

В статье, опубликованной в 2015 г., приведены результаты лечения 29 пациентов с декомпенсированным циррозом печени (ЦП) алкогольной этиологии, находившихся в ОРИТ. Дополнительно к комплексной терапии 12 пациентов (основная группа) получали ремаксол в течение 3-9 дней по 400–800 мл со скоростью 3 мл/мин, а 17 больных (контрольная группа) — эссенциале по 5,0 мл на 20,0 мл крови больного внутривенно струйно 1 раз в сутки. Авто-

ры выявили достоверные различия в длительности искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в зависимости от схемы терапии: в основной группе —  $4,2 \pm 0,7$  дней против  $6,4 \pm 0,9$  дней — в контрольной ( $p < 0,05$ ), что связано с более быстрым купированием явлений гиповентиляционной пневмонии (на 33,2% в основной группе против 20,5% — в контрольной группе), а также с улучшением соматического состояния ( $38,3 \pm 0,7$  баллов по шкале SAPSII в основной группе, против  $47,2 \pm 2,5$  баллов — в контрольной группе) и снижения тяжести проявлений полиорганной недостаточности [1].

Накопление клинического опыта открывает новые возможности в использовании препарата. Так анализ эффективности ремаксола в комплексной терапии алкогольной зависимости, алкогольного абстинентного синдрома (ААС), психических и поведенческих расстройств, связанных с алкогольной интоксикацией у лиц пожилого возраста (старше 60 лет), выявил наличие антидепрессивного эффекта у препарата. В группе пациентов, дополнительно принимавших ремаксол, отмечена более выраженная динамика редукции соматовегетативных и неврологических проявлений ААС, основных компонентов патологического влечения к алкоголю, следствием чего явилось повышение эффективности формирования ремиссии заболевания на амбулаторном этапе лечения [2].

Полученные данные позволяют рекомендовать включение ремаксола в стандарт лечения пациентов с острым отравлением этанола на фоне АЖБП, а также больным с различными формами алкогольной болезни печени.



### Список литературы:

1. Гридчик И.Е., Курдяков А.В., Матвеев А.И. Опыт применения гепатопротектора «Ремаксол» в лечении цирроза печени. Экспер. и клин. фармакол. 2015; 12: 11-14.
2. Заплутанов В.А., Спикина А.А., Белов В.Г. и др. Возрастная специфика метаболической терапии алкогольной зависимости у пациентов пожилого возраста с учетом их акмеологических особенностей. Успехи геронтол. 2015; 2: 374-380.
3. Ильченко Л.Ю., Осканова Р.С., Федоров И.Г. Возможности применения препарата Ремаксол при гепатотоксических поражениях. Терапия. 2015; 2: 72-78.
4. Кондрашова М.Н. Гормоноподобное действие янтарной кислоты. Вопр. биол. мед. фарм. химии. 2002; 1: 7-12.
5. Ливанов Г.А., Шикалова И.А., Лодягин А.Н. и др. Сравнительная оценка влияния ремаксола и адеметионина на клиническое течение и динамику показателей углеводного и белкового обмена у больных с острыми отравлениями этанолом на фоне алкогольного поражения печени. Экспер. и клин. фармакол. 2015; 4: 25-28.
6. Мазина Н.К., Мазин П.В., Суханов Д.С. Клиническая эффективность сукцинатсодержащего инфузионного

- препарата при фармакотерапии поражений печени разного генеза: результаты метаанализа. Тер. архив. 2013; 1: 56-61.
7. Оковитый С.В., Смирнов А.В. Антигипоксанты. Экспер. и клин. фармакол. 2001; 3: 76-80.
8. Оковитый С.В., Безбородкина Н.Н., Улейчик С.Г., Шуленин С.Н. Гепатопротекторы. М: Гэотар-МЕДИА; 2010, 112 с.
9. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Заплутанов В.А., Смагина А.Н. Антигипоксанты в современной клинической практике. Клин. мед. 2012; 90 (9): 69-74.
10. Оковитый С.В., Радько С.В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе различных поражений печени. Доктор Рук. Гастроэнтерол. 2015; 12 (113): 30-33.
11. Оковитый С.В., Радько С.В., Шустов Е.Б. Сукцинатные рецепторы (SUCNR1) как перспективная мишень фармакотерапии. Химико-фарм. журн. 2015; 9: 24-28.
12. Рудакова А.В. Фармакоэкономические аспекты коррекции токсических поражений печени у больных с синдромом зависимости от алкоголя и тяжелыми формами острых отравлений этанолом. Клин. и фармакол. тер. 2013; 1: 82-84.
13. Сивак К.В., Саватеева-Любимова Т.Н., Петров А.Ю., Коваленко А.Л. Детоксикационные свойства ремаксола при полиорганной недостаточности на фоне тяжелого отравления этанолом. Экспер. и клин. фармакол. 2010, 12: 39-43.
14. Суханов Д.С., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В. и др. Влияние сукцинатсодержащих препаратов на процессы репаративной регенерации в эксперименте. Хирургия. 2011; 1: 56-60.
15. Суханов Д.С., Оковитый С.В., Яблонский П.К. и др. Гепатотропная терапия в лечении поражений печени. Антибиотики и химиотерапия. 2012; 5-6: 41-52.
16. Шилов В.В., Шикалова И.А., Васильев С.А. и др. Особенности фармакологической коррекции токсических поражений печени у больных с синдромом зависимости от алкоголя и тяжелыми формами острых отравлений этанолом. Журн. неврол. и псих. 2012; 1: 45-48.
17. Шилов В.В., Шикалова И.А., Васильев С.А. и др. Коррекция метаболических расстройств в лечении алкогольных поражений печени у больных с острыми отравлениями алкоголем. Клин. мед. 2013; 2: 45-48.
18. Begriche K., Massart J., Robin M.A. et al. Mitochondrial adaptations and dysfunctions in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatol. 2013; 58(4): 1497-1507.
19. Chen T.T., Maevsky E.I., Uchitel M.L. Maintenance of homeostasis in the aging hypothalamus: the central and peripheral roles of succinate. Frontiers in Endocrinol. 2015; 6: 1-11.
20. Cunningham C.C., Van Horn C.G. Energy availability and alcohol — related liver pathology. Alcohol Research & Health. 2003; 27(4): 291-301.
21. Leung T.-M., Nieto N. CYP2E1 and oxidant stress in alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. J. Hepatol. 2013; 58: 395-398.
22. Tonack S., Tang C., Offermanns S. Endogenous metabolites as ligands for G protein-coupled receptors modulating risk factors for metabolic and cardiovascular disease. Amer. J. Physiol. 2012; 304(4): 501-513.

*Продолжение читайте в следующем номере журнала*

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

**Н.Т. Ватутин<sup>1,2</sup>, Е.В. Ещенко\*<sup>1</sup>**<sup>1</sup> Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, кафедра внутренней медицины № 1, г. Донецк, Украина<sup>2</sup> Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, г. Донецк, Украина

## ЛИМФОПЕНИЯ: ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ

**N.T. Vatutin<sup>1,2</sup>, Y.V. Yeshchenko\*<sup>1</sup>**<sup>1</sup> M. Gorky Donetsk National Medical University, Department of Internal Medicine № 1, Donetsk, Ukraine<sup>2</sup> Institute of Urgent and Recovery Surgery named after V.K. Gusak, Donetsk, Ukraine

## LYMPHOPENIA: THE MAIN CAUSES

### Резюме

В обзоре представлены современные данные литературы об основных причинах развития лимфопении. Описаны наследственные иммунодефицитные состояния, инфекционные и аутоиммунные заболевания, злокачественные опухоли, лекарственные препараты и другая патология, при которой наблюдается снижение уровня лимфоцитов.

**Ключевые слова:** лимфопения, причины развития.

### Abstract

This review presents recent data on the main causes of lymphopenia. Hereditary immunodeficiency, infectious and autoimmune diseases, malignant tumors, medications, and other conditions when the level of lymphocytes decreases are reviewed.

**Key words:** lymphopenia, causes.

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-22-27

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита

На долю лимфоцитов приходится 18-40% всех лейкоцитов крови (у детей — до 50%). Лимфоциты относятся к функциональным элементам специфической иммунной системы, защищающей организм от внешних патогенных факторов и уничтожающей измененные (к примеру, опухолевые) клетки самого организма [2].

По морфологическим, функциональным и химическим особенностям выделяют три основных типа лимфоцитов: В-лимфоциты (В-клетки, от *bursa fabricii* птиц, где они впервые были обнаружены), Т-лимфоциты (Т-клетки, от лат. *thymus* — тимус) и нулевые клетки.

Система В-лимфоцитов (около 15% всех лимфоцитов) обеспечивает гуморальный иммунный ответ путем выделения специфических (при этом В-лимфоциты трансформируются в плазматические клетки) или моноклональных антител (при этом В-лимфоциты превращаются в В-клетки памяти).

Система Т-лимфоцитов (70-80% всех лимфоцитов крови) ответственна за клеточный иммунный ответ. Она включает в себя:

- Т-лимфокиновые клетки, выделяющие лимфокины — гормональные вещества, активизирующие макрофаги и стволовые клетки;
- Т-хелперы/индукторы, секретирующие интерлейкин-2, влияющий на дифференцировку Т-клеток;
- Т-хелперы, высвобождающие факторы роста В-клеток, которые способствуют дифференцировке В-лимфоцитов в антителопродуцирующие плазматические клетки;
- Т-киллеры, уничтожающие клетки, несущие антигены;
- Т-супрессоры, предупреждающие чрезмерные иммунные реакции путём торможения активности В — и Т-лимфоцитов.

Нулевые клетки (примерно 10% лимфоцитов) нельзя с определенностью отнести ни к В-, ни к Т-системе. Интересно, что одна из разновидностей нулевых кле-

\*Контакты. E-mail: doljenko@mail.ru. Телефон: (38050) 690-21-74

ток (так называемые естественные клетки — киллеры) способна уничтожать злокачественные клетки.

Состояние, при котором число лимфоцитов в крови уменьшается, называется **лимфопенией (лимфоцитопенией)**. Различают относительную и абсолютную лимфопению. Относительная лимфопения — это снижение процентного содержания лимфоцитов в лейкоформуле при нормальном уровне общего количества лимфоцитов в крови. Абсолютная лимфопения — это снижение общего количества лимфоцитов в крови.

Сама по себе лимфопения может быть бессимптомной или иметь целый ряд проявлений, таких как гипоплазия миндалин лимфоузлов и крупных групп лимфатических коллекторов, изменения со стороны кожи (изъязвления и эрозии). Длительное течение лимфопении повышает риск развития заболеваний инфекционного генеза. Кроме того, продолжительно существующее снижение лимфоцитов приводит к активации оппортунистических инфекций и становится основой для развития злокачественных новообразований и аутоиммунной патологии.

Диагностика лимфопении проста, для ее выявления достаточно выполнить общий клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы. Однако большую значимость имеет определение причины снижения лимфоцитов, поскольку в большинстве случаев адекватная этиотропная терапия основного заболевания приводит к нормализации клеточного состава периферической крови. Лимфопения может возникать при целом ряде заболеваний и патологических состояний, краткий обзор которых представлен далее. Знание возможных причин снижения лимфоцитов крови позволяет врачу наметить основные направления диагностических и лечебных мероприятий.

К основным причинам развития лимфопении относят угнетение лимфоцитопоэза, ускоренную гибель лимфоцитов, нарушение их миграции или сочетание этих факторов.

## Лимфопения при наследственных иммунодефицитах

Лимфопения характерна для целого ряда врожденных иммунодефицитных заболеваний. Одним из них является наследственно обусловленный тяжелый комбинированный иммунодефицит [22]. На сегодняшний день установлено, что развитию этой патологии способствуют мутации в генах IL2RG, ARTEMIS, RAG1, RAG2, ADA, CD45, JAK3 и IL7R. При тяжелом комбинированном иммунодефиците наблюдается снижение количества Т- лимфоцитов, глубокое угнетение клеточного и гуморального им-

мунитета, а в некоторых случаях — снижение количества и нарушение функции естественных киллеров. У детей, страдающих этим заболеванием, в течение первых 6 месяцев жизни развиваются тяжелые бактериальные и вирусные инфекции. Чаще всего такие пациенты не доживают до года без соответствующего лечения (трансплантации гемопоэтических стволовых клеток). Поэтому особое внимание следует уделять раннему выявлению заболевания у новорожденных.

Выраженный Т-клеточный дефицит наблюдается при синдроме Ди Джорджи, возникающем вследствие делеции 22q11.2 хромосомы [29]. Это врожденное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, кроме развития гипопаратиреоза и врожденных аномалий крупных сосудов и сердца (дефекты аорты, тетрада Фалло), характеризуется гипоплазией тимуса, приводящей к резкому снижению популяции Т-лимфоцитов. Поскольку функционирование В-лимфоцитов у человека в основном является Т-зависимым, Т-клеточная недостаточность сопровождается также и гуморальным иммунодефицитом.

Недоразвитие тимуса во время эмбриогенеза с нарушением процессов Т-клеточной дифференцировки и развитием лимфопении характерно и для синдрома Незелофа, который наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Недостаточность Т-лимфоцитов обуславливает повышенную чувствительность организма к вирусным и грибковым инфекциям, предупреждение которых основано на реакциях клеточного иммунитета.

Лимфопения выявляется также при синдроме Вискотта-Одрича, редкого наследственного X-сцепленного рецессивного заболевания, характеризующегося наличием экземы, тромбоцитопении и иммунодефицита.

Снижение количества лимфоцитов определяется у пациентов с синдромом Луи-Бара, проявляющимся мозжечковой атаксией, телеангиэктазиями и недостаточностью Т-клеточного звена иммунитета.

## Лимфопения вследствие ускоренной гибели лимфоцитов

### Инфекции

Ускоренная гибель лимфоцитов наблюдается при различных инфекциях, как вирусных, так и бактериальных. В первую очередь, лимфопения развивается под воздействием лимфотропных вирусов. Наиболее распространенным из них считается вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вызывающий ВИЧ-инфекцию, в последней стадии которой формируется синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). Основ-

ной мишенью вируса являются обнаруживаемые на поверхности Т-лимфоцитов (хелперов) CD4 (CD — от англ. *cluster of differentiation, cluster designation* — кластер дифференцировки) рецепторы, связываясь с которыми, вирус проникает в клетку, где активно размножается и приводит к ее гибели [28]. Снижению числа CD4 Т-лимфоцитов в крови способствует как прямое повреждение клеток ВИЧ, так и ускоренная их гибель вследствие активации процессов апоптоза и аутоиммунного поражения. Прогрессирующий иммунодефицит, обусловленный ВИЧ-инфекцией, коррелирует со снижением количества и активности Т-хелперов и предрасполагает к развитию оппортунистических инфекций и злокачественных новообразований. Современная антиретровирусная терапия может замедлить развитие болезни путем предотвращения репликации вируса и, следовательно, уменьшения количества вирусов («вирусной нагрузки») в крови инфицированного человека.

К лимфотропным относится и вирус кори (семейство парамиксовирусов), который, попадая в организм человека, приводит к гибели преимущественно CD45RA<sup>+</sup> Т- и фолликулярных В-лимфоцитов, развитию лимфопении и снижению клеточного иммунитета. Иммуносупрессия при кори может сохраняться в течение нескольких недель и даже месяцев после острой стадии заболевания. Предполагают [42], что вирус кори поражает клетки иммунологической памяти, вызывая тем самым временную «иммунную амнезию».

Респираторный синцитиальный вирус, еще один представитель семейства парамиксовирусов, вызывающий развитие инфекций дыхательных путей у детей младшего возраста и бронхолита у грудных, также приводит к ускоренной гибели лимфоцитов вследствие активации апоптоза [31]. При этом степень лимфопении обычно коррелирует с тяжестью состояния ребенка.

Лимфопения является ранним лабораторным проявлением при гриппе у взрослых, особенно в случае тяжелого развития заболевания. В частности, снижение количества лимфоцитов описано при инфицировании такими вариантами вируса гриппа А, как свиной (H1N1) и птичий (H5N1, H7N9) [14, 23, 34, 44].

Лимфопения была выявлена и у 77% больных тяжелым острым респираторным синдромом (*severe acute respiratory syndrome, SARS*, атипичная пневмония), возбудителем которого является коронавирус [42]. Механизмы снижения числа лимфоцитов при этой инфекции до конца не изучены. Предполагается, что их апоптоз и некроз связаны не с прямым повреждающим действием вируса, а возникают вследствие интенсивного «цитокинового шторма» [9]. Лимфопения наблюдается и при ряде других вирусных инфекций, парвовирусных, герпеса, гепатита.

Что же касается заболеваний бактериальной природы, снижение лимфоцитов было выявлено при лептоспирозе, эрлихиозе, брюшном тифе, легионеллезе [5, 10, 21, 35]. Кроме того, лимфопения характерна и для такой широко распространенной инфекции, как туберкулез [3]. При этом заболевании отмечается снижение CD4 и CD8 лимфоцитов, более выраженное при диссеминированных формах. Интересен тот факт, что после успешного проведения противотуберкулезного лечения уровень лимфоцитов постепенно нормализуется.

Массивная гибель лимфоцитов характерна для сепсиса. Снижение числа В- и Т-лимфоцитов в периферической крови объясняется активацией апоптоза вследствие цитокин-индуцированного высвобождения кортикостероидов [18]. Согласно данным de Jager С.Р. и соавт. [11] абсолютная лимфопения является надежным предиктором бактериемии у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии и может быть использована при прогнозировании развития инфекций.

### *Аутоиммунные заболевания*

Лимфопения часто наблюдается при аутоиммунных заболеваниях [45]. Согласно классификации Американской Коллегии Ревматологов, снижение уровня лимфоцитов менее  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ , выявляемое у пациента не менее двух раз, является одним из диагностических критериев системной красной волчанки [37]. При этой патологии лимфопения определяется в 20–81% случаев [7]. Установлено, что снижается уровень как Т-, так и В-лимфоцитов, при этом содержание натуральных киллеров увеличивается. У 36–90% больных системной красной волчанкой выявляются антилимфоцитарные антитела, однако их патогенетическая роль остается не достаточно ясной, как и целесообразность рутинного определения в клинической практике [17]. Вероятной причиной развития лимфопении при системной красной волчанке считается снижение экспрессии комплемент-регулирующих протеинов CD55 и CD59, что приводит к повышению чувствительности лимфоцитов к комплемент-опосредованному цитолизу [16].

Лимфопения может выявляться и у пациентов, страдающих ревматоидным артритом, при этом отмечается снижение пула Т-лимфоцитов (CD4). В последнее время все больше данных указывает на то, что возможной причиной лимфопении при ревматоидном артрите является дефицит ДНК-восстанавливающих энзимов, что повышает чувствительность Т-лимфоцитов к апоптозу [33].

Снижение количества лимфоцитов отмечается примерно у трети больных синдромом Шегрена [4, 30], а тяжесть лимфопении коррелирует с на-

личиём антилимфоцитарных (анти-CD4) антител у этих пациентов. Кроме того, лимфопения наблюдается и при таких аутоиммунных заболеваниях, как болезнь Крона [38], рассеянный склероз [19], сахарный диабет 1 типа [45], гранулематоз Вегенера [20], артериит Такаясу [32] и иные системные васкулиты [8].

### *Другие заболевания*

Лимфопения часто выявляется у пациентов с хронической почечной недостаточностью, особенно в терминальной ее стадии [40]. Основной причиной снижения количества лимфоцитов при этой патологии считается их ускоренная гибель вследствие активации процессов апоптоза [13, 43]. В последнее время появились данные о том, что определенную роль в развитии лимфопении при уремии может играть нарушение созревания и дифференцировки В-лимфоцитов [27].

Массивные ожоги также могут быть причиной снижения количества лимфоцитов в периферической крови [6]. Их гибель, вероятно, обусловлена повышением функции надпочечников в ответ на стрессовое состояние.

Снижение количества лимфоцитов в периферической крови выявляется более чем у половины больных, страдающих саркоидозом [36]. Этиология этого хронического мультисистемного заболевания неизвестна. Возможной причиной лимфопении при саркоидозе считается замещение лимфоидной ткани гранулемами.

## **Лимфопения, обусловленная потерей лимфоцитов**

Лимфопения, связанная с лимфореей (истечением лимфы на поверхность или в полости тела), может развиваться при повреждении крупных лимфатических протоков грудной и брюшной полости в результате травм (переломы ребер, ключиц, ранения шеи, груди, живота), оперативных вмешательств (торакальных, кардиохирургических, абдоминальных, спинальных), диагностических процедур и манипуляций (транслюмбальной артериографии, катетеризации подключичной вены или левых отделов сердца) [25, 26, 39].

Нетравматическое повреждение и нарушение целостности крупных лимфатических сосудов (чаще грудного протока) вследствие доброкачественных и злокачественных новообразований, воспалительной инфильтрации и врожденных аномалий развития стенки лимфатических сосудов с последующей массивной лимфореей также приводит к потере лимфоцитов и развитию лимфопении [40].

Причиной лимфопении может быть первичная кишечная лимфангиэктазия (идиопатическая гипопроотеинемия, экссудативная гипопроотеинемическая энтеропатия (болезнь Вальдмана) [41]. Это заболевание характеризуется гипоплазией и расширением лимфатических сосудов слизистой оболочки тонкой кишки, что приводит к их разрыву, истечению лимфы в просвет кишки и значительной потере белка и лимфоцитов [45]. Распространенность первичной кишечной лимфангиэктазии точно неизвестна, поскольку заболевание может протекать бессимптомно. Чаще эта патология выявляется у детей и лиц молодого возраста, хотя иногда может впервые проявляться и у пожилых. Вначале заболевание протекает латентно, так как потеря белка компенсируется усилением белково-синтетической функции печени. Однако в последующем прогрессирует гипопроотеинемия, появляются периферические и полостные отеки, развивается синдром мальабсорбции и снижается количество лимфоцитов в крови.

## **Лимфопения при злокачественных опухолях**

Известно, что лимфопения развивается при различных злокачественных новообразованиях. В первую очередь, это касается онко-гематологической патологии. Так, она часто наблюдается при лимфогранулематозе, В-клеточных и Т-клеточных лимфомах, причем установлено [24], что пациенты, у которых снижено количество лимфоцитов в периферической крови, имеют более неблагоприятный прогноз.

Снижение количества лимфоцитов описано при раке щитовидной железы, молочной железы и прямой кишки [1]. При этом наличие лимфопении также значительно снижает выживаемость таких пациентов. Однако причины лимфопении, ее механизмы и особенности при злокачественных опухолях различной локализации, пока изучены недостаточно.

## **Лимфопения, связанная с лекарственными препаратами**

Целый ряд лекарственных средств способен угнетать лимфопоэз, либо ускорять гибель лимфоцитов. Так, развитию лимфопении может способствовать применение глюкокортикоидов. Препараты этой группы нарушают процессы миграции Т-лимфоцитов, при этом увеличивается переход клеток в ткани из циркуляторного русла, угнетается их выход из лимфоидных тканей и активируется апоптоз. Что касается В-лимфоцитов, то влияние глюкокортикоидов на них менее выражено. Длительное назначение препаратов этой группы может приводить и к снижению уровня циркулирующих IgG.

Антиметаболические химиотерапевтические препараты, такие как метотрексат, азатиоприн, 6-меркаптопурин, уменьшают количество как лимфоцитов, так и нейтрофилов. В отличие от них, циклофосфамид — цитостатический препарат алкилирующего действия — обладает выраженным иммуносупрессивным действием с преимущественным угнетением активности В-лимфоцитов.

Аналоги пуриновых нуклеотидов (флударабин, кладрибин, неларабин, клофарабин), угнетая синтез и репарацию ДНК, вызывают тяжелую лимфопению, которая может сохраняться в течение нескольких лет после прекращения лечения.

Длительное выраженное снижение количества лимфоцитов может возникать и в результате действия моноклональных и поликлональных антилимфоцитарных антител, часто используемых в клинической практике в последние годы. Так, алемтузумаб способствует уменьшению как Т-, так и В-лимфоцитов, даклизумаб и базиликсимаб более выражено снижает количество Т-клеток, а ритуксимаб инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток.

Лимфопения может развиваться под воздействием ионизирующей радиации. При этом уменьшение количества лимфоцитов значительно опережает темп снижения содержания других клеток крови. Так, после большой дозы облучения лимфопения может выявляться уже в течение первых суток.

## Идиопатическая CD4 лимфопения

В случае снижения количества CD4 Т-лимфоцитов менее 300 клеток в мм<sup>3</sup> или менее 20% от общего числа Т-лимфоцитов, определяемое более одного раза, при отсутствии альтернативных причин (ВИЧ-инфекции, других иммунодефицитных состояний, лекарственно обусловленного снижения Т-лимфоцитов) диагностируется идиопатическая CD4 лимфопения [46]. Этот синдром, впервые описанный в 1992 г., считается достаточно редким состоянием и чаще всего выявляется после присоединения оппортунистической инфекции. При идиопатической CD4 лимфопении возможно развитие аутоиммунных заболеваний, лимфом и других опухолей. Патогенез, клиническое течение, подходы к лечению и прогноз при этой патологии пока остаются неясными и требуют дальнейшего изучения.

Подводя итог, следует подчеркнуть, что лимфопения — тревожный симптом многих заболеваний и состояний, требует от врача тщательного анализа клинической ситуации с целью своевременного выявления и устранения её причины.

## Список литературы:

1. Барсуков В.Ю., Чеснокова Н.П., Зяблов Е.В., Селезнева Т.Д. Рак щитовидной железы: патофизиологические и клинические аспекты. М.: Акад. Естествознания. 2012; 104 с.
2. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Склинная Е.В. и соавт. Гематология. Донецк: Каштан, 2012; 346 с.
3. Al-Aska A., Al-Anazi A.R., Al-Subaei S.S. et al. CD4+ T-lymphopenia in HIV negative tuberculous patients at King Khalid University Hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *Eur. J. Med. Res.* 2011; 16(6): 285-288.
4. Aoki A., Ohno S., Ueda A. et al. Hematological abnormalities of primary Sjogren's syndrome. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2000; 23(2): 124-128.
5. Bakken J.S., Agüero-Rosenfeld M.E., Tilden R.L. et al. Serial measurements of hematologic counts during the active phase of human granulocytic ehrlichiosis. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 32(6): 862-870.
6. Barlow Y. T lymphocytes and immunosuppression in the burned patient: a review. *Burns.* 1994; 20(6): 487-490.
7. Bashal F. Hematological disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *Open Rheumatol. J.* 2013; 7: 87-95.
8. Bordin G., Ballaré M., Paglino S. et al. Idiopathic CD4+ lymphocytopenia and systemic vasculitis. *J. Intern. Med.* 1996; 240(1): 37-41.
9. Chan P.K., Chen G.G. Mechanisms of lymphocyte loss in SARS coronavirus infection. *Hong Kong Med. J.* 2008; 14 (Suppl 4): 21-26.
10. de Jager C.P., Gemen E.F., Leuvenink J. et al. Dynamics of peripheral blood lymphocyte subpopulations in the acute and subacute phase of Legionnaires' disease. *PLoS One.* 2013; 8(4): e62265.
11. de Jager C.P., van Wijk P.T., Mathoera R.B. et al. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit. Care.* 2010; 14(5): R192.
12. de Vries R.D., McQuaid S., van Amerongen G. et al. Measles immune suppression: lessons from the macaque model. *PLoS Pathog.* 2012; 8(8): e1002885.
13. Fernández-Fresnedo G., Ramos M.A., González-Pardo M.C. et al. B lymphopenia in uremia is related to an accelerated in vitro apoptosis and dysregulation of Bcl-2. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15: 502-510.
14. Fox A., Le N.M., Horby P. et al. Severe pandemic H1N1 2009 infection is associated with transient NK and T deficiency and aberrant CD8 responses. *PLoS One.* 2012; 7(2): e31535.
15. Freeman H.J., Nimmo M. Intestinal lymphangiectasia in adults. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2011; 3(2): 19-23.
16. Garcia-Valladares I., Atisha-Fregoso Y., Richaud-Patin Y. et al. Diminished expression of complement regulatory proteins (CD55 and CD59) in lymphocytes from systemic lupus erythematosus patients with lymphopenia. *Lupus.* 2006; 15: 600-605.
17. Hepburn A.L., Narat S., Mason J.C. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2010; 49(12): 2243-2254.
18. Hotchkiss R.S., Karl I.E. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(2): 138-150.
19. Hug A., Korporal M., Schroder I. et al. Thymic export function and T cell homeostasis in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *J. Immunol.* 2003; 171: 432-437.
20. Izzedine H., Cacoub P., Launay-Vacher V. et al. Lymphopenia in Wegener's granulomatosis. A new clinical activity index? *Nephron.* 2002; 92(2): 466-471.
21. Jauréguiberry S., Roussel M., Brinchault-Rabin G. et al. Clinical presentation of leptospirosis: a retrospective study of 34 patients admitted to

- a single institution in metropolitan France. Clin. Microbiol. Infect. 2005; 11(5): 391-394.
22. Kalman L., Lindgren M.L., Kobrynski L. et al. Mutations in genes required for T-cell development: IL7R, CD45, IL2RG, JAK3, RAG1, RAG2, ARTEMIS, and ADA and severe combined immunodeficiency: HuGE review. Genet. Med. 2004; 6(1): 16-26.
  23. Liem N.T., Tung C.V., Hien N.D. et al. Clinical features of human influenza A (H5N1) infection in Vietnam: 2004-2006. Clin. Infect. Dis. 2009; 48(12): 1639-1646.
  24. Mociková H. Prognostic significance of absolute lymphocyte count and lymphocyte subsets in lymphomas. Prague Med. Rep. 2010; 111(1): 5-11.
  25. Nakayama G., Morioka D., Murakami T. et al. Chylous ascites occurring after low anterior resection of the rectum successfully treated with an oral fat-free elemental diet. Clin. J. Gastroenterol. 2012; 5(3): 216-219.
  26. Nowak K., Wierzbička M., Szyfter W. Chylous leakage--rare but still dangerous complication after neck surgery. Otolaryngol. Pol. 2011; 65(2): 128-131.
  27. Pahl M.V., Gollapudi S., Sepassi L. et al. Effect of end-stage renal disease on B-lymphocyte subpopulations, IL-7, BAFF and BAFF receptor expression. Nephrol. Dial. Transplant. 2010; 25(1): 205-212.
  28. Parinitha S., Kulkarni M. Haematological changes in HIV infection with correlation to CD4 cell count. Australas. Med. J. 2012; 5(3): 157-162.
  29. Piliero L.M., Sanford A.N., McDonald-McGinn D.M. et al. T-cell homeostasis in humans with thymic hypoplasia due to chromosome 22q11.2 deletion syndrome. Blood. 2004; 103(3): 1020-1025.
  30. Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., Solans R. et al. Systemic involvement in primary Sjogren's syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index: analysis of 921 Spanish patients (GEAS-SS Registry). Rheumatology (Oxford). 2014; 53(2): 321-331.
  31. Roe M.F., Bloxham D.M., White D.K. et al. Lymphocyte apoptosis in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis. Clin. Exp. Immunol. 2004; 137(1): 139-145.
  32. Sebnem Kilic S., Bostan O., Cil E. Takayasu arteritis. Ann. Rheum. Dis. 2002; 61(1): 92-93.
  33. Shao L., Fujii H., Colmegna I. et al. Deficiency of the DNA repair enzyme ATM in rheumatoid arthritis. J. Exp. Med. 2009; 206(6): 1435-1449.
  34. Shen H., Li B., Bai B. et al. Laboratory features throughout the disease course of influenza A (H1N1) virus infection. Clin. Lab. 2013; 59(3-4): 337-342.
  35. Spencer D.C., Pienaar N.L., Atkinson P.M. Disturbances of blood coagulation associated with Salmonella typhi infections. J. Infect. 1988; 16(2): 153-161.
  36. Sweiss N.J., Salloum R., Gandhi S. et al. Significant CD4, CD8, and CD19 lymphopenia in peripheral blood of sarcoidosis patients correlates with severe disease manifestations. PLoS One. 2010; 5(2): e9088.
  37. Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F. et al. Tan ACR classification. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1982; 25: 1271-1277.
  38. Taxonera C., Mendoza J.L., Ortega L. et al. Adalimumab reversed a severe lymphopenia in a patient with Crohn's disease. J. Crohns Colitis. 2012; 6(4): 488-491.
  39. Tillipman Ladinsky H., Gillispie M., Sriaroon P., Leiding J.W. Thoracic duct injury resulting in abnormal newborn screen. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2013; 1(6): 583-588.
  40. Vaziri N.D., Pahl M.V., Crum A., Norris K. Effect of uremia on structure and function of immune system. J. Ren. Nutr. 2012; 22(1): 149-156.
  41. Vignes S., Bellanger J. Primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease). Orphanet J. Rare Dis. 2008; 3: 5.
  42. Wiwanitkit V. Lymphopenia in severe acute respiratory syndrome: a summary on its frequency. Nepal. Med. Coll. J. 2007; 9(2): 132-133.
  43. Yoon J., Gollapudi S., Pahl M., Vaziri N. Naïve and Central Memory T-cell lymphopenia in end-stage renal disease. Kidney Int. 2006; 70: 371-376.
  44. Zhang J., Zhao Y., Chen Y. Laboratory findings in patients with avian-origin influenza A (H7N9) virus infections. J. Med. Virol. 2014; 86(5): 895-898.
  45. Zheng P., Chang X., Lu Q., Liu Y. Cytopenia and Autoimmune Diseases: a Vicious Cycle fueled by mTOR Dysregulation in Hematopoietic Stem Cells. J. Autoimmun. 2013; 41: 182-187.
  46. Zonios D.I., Falloon J., Bennett J.E. et al. Idiopathic CD4+ lymphocytopenia: natural history and prognostic factors. Blood. 2008; 112(2): 287-294.

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

## ЛИМФОЦИТОЗ И ЛИМФОПЕНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ ЗАВОЗНЫМИ ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ У ЖИТЕЛЕЙ ГЕРМАНИИ, ВЕРНУВШИХСЯ ИЗ ТРОПИЧЕСКИХ И СУБТРОПИЧЕСКИХ РЕГИОНОВ.

Herbinger K.H., Hanus I., Beissner M., Berens-Riha N., Kroidl I., von Sonnenburg F., Löscher T., Hoelscher M., Nothdurft H.D., Schunk M.

### LYMPHOCYTOSIS AND LYMPHOPENIA INDUCED BY IMPORTED INFECTIOUS DISEASES: A CONTROLLED CROSS-SECTIONAL STUDY OF 17,229 DISEASED GERMAN TRAVELERS RETURNING FROM THE TROPICS AND SUBTROPICS.

Am. J. Trop. Med. Hyg. 2016 Apr 11. pii: 15-0920. [Epub ahead of print]

Целью данного исследования явилась оценка относительного и абсолютного лимфоцитоза и лимфопении, вызванных завозными инфекционными заболеваниями. В исследование были включены пациенты, вернувшиеся из тропических и субтропических регионов и консультированные в Университете Мюнхена в период с 1999 по 2014 годы. В итоговый статистический анализ были включены 3 238 путешественников, вернувшихся из Латинской Америки, 5 467 путешественников, вернувшихся из Африки, 8 524 из Азии и 1 774 здоровых добровольца, не путешествовавших в ближайшее время. При оценке результатов было выявлено, что относительная и абсолютная лимфопения (10,5 и 8,0% соответственно) наиболее часто встречалась в исследуемой группе, чем в контрольной, тогда как лимфоцитоз, как абсолютный, так и относительный чаще встречался в группе контроля (6,1 и 8,0% соответственно). У пациентов с относительным лимфоцитозом были выявлены: цитомегаловирусная инфекция (56%), инфекционный мононуклеоз (51%), лихорадка Дэнге (11%); у пациентов с абсолютным лимфоцитозом: инфекционный мононуклеоз (70%) и цитомегаловирусная инфекция (63%); у пациентов с относительной лимфопенией были выявлены: стрептококковые инфекции ЛОР-органов (56%), малярия (34%) кампилобактерная инфекция (19%), сальмонеллез (18%) и шигеллез (17%), у пациентов с абсолютной лимфопенией (ВИЧ (53%), малярия (45%), лихорадка Дэнге (40%), сальмонеллез (16%) и кампилобактерная инфекция (11%). Результаты данного исследования демонстрируют, что как абсолютные, так и относительные лимфопения и лимфоцитоз являются ценным диагностическим показателем у туристов, вернувшихся из тропических и субтропических регионов и, чаще всего, ассоциированы с завозными вирусными, бактериальными и протозойными инфекциями.

Т.Я. Чернобровкина\*, О.С. Литвинова, Я.Д. Янковская

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

## ТТV-ИНФЕКЦИЯ: КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

T.Y. Chernobrovkina\*, O.S. Litvinova, Y.D. Yankovskaya

Federal State budget institution of higher education «Pirogov Russian National Research Medical University», Department of Infectious Diseases and Epidemiology (general medicine faculty), Moscow, Russia

## TTV-INFECTION: CLINICAL, EPIDEMIOLOGICAL AND DIAGNOSTIC ASPECTS

### Резюме

В настоящей статье на основе данных литературы и собственных наблюдений, представлен краткий аналитический обзор клинико-эпидемиологической характеристики гепатита, ассоциированного с ТТ вирусом, а также современные методы диагностики и подходы к лечению этого инфекционного заболевания. Результаты клинического наблюдения продемонстрировали симптомы острого воспаления печени, вызванного ТТV-инфекцией. Характеристика эпиданамнеза подтверждает, помимо основного парентерального, и фекально-оральный механизм заражения ТТ вирусом. Катамнестическое наблюдение свидетельствует о длительной персистенции ТТ-вируса в организме и отсутствии спонтанной элиминации.

**Ключевые слова:** парентеральные гепатиты, ТТV-инфекция, история открытия вирусов гепатита, заболеваемость вирусными гепатитами, литературный обзор.

### Abstract

Following article based on the literature and our own observations presents a brief analytical review covering clinical and epidemiological characteristics of hepatitis associated with TT virus, as well as modern methods of diagnosis and approach to the treatment of infectious diseases. The clinical observation showed symptoms of acute inflammation of the liver caused by TTV-infection. Characteristics of epidemiological anamnesis confirms that besides the main parenteral mechanism there is also a fecal-oral mechanism of infection TT virus. Following observation verifies a long-term persistence of TT virus in the body and complete absence of spontaneous elimination.

**Key words:** parenteral hepatitis, TTV-infection, Torque teno virus infection, history of hepatitis virus discovery, literature review.

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-28-33

ТТV — вирус ТТ, ВГ — вирусные гепатиты, ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома, МКПК — мононуклеарные клетки периферической крови, ПЦР — полимеразно-цепная реакция, УВО — устойчивый вирусологический ответ

## Введение

Вирусные гепатиты (ВГ) это инфекционные болезни человека, вызывающие поражение печени. Благодаря появлению и внедрению в практику современных иммунохимических, электронномикроскопических и молекулярно-биологических методов исследования в настоящее время известны девять ДНК- и РНК-содержащих вирусов, входящих в различные семейства и способных стать причиной развития гепатита: вирусы гепатитов А (ВГА), В (ВГВ), С (ВГС), D (ВГD), E (ВГE), G (ВГG), ТТ (ТТV), SEN (SENV) и NF (NFV) [1]. История пошагового открытия вирусов, вызыва-

ющих гепатит, представлена различными гипотезами, героическими опытами с самозаражением, многочисленными поражениями и победами ученых-исследователей. Первое представление о «катаральной желтухе» было сформулировано С.П. Боткиным в 1888 г., а открытие вируса гепатита А осуществлено S. Freinstone с соавторами только в 1973 г. Доказательство вирусной природы гепатитов получено в работах Дж. Финдлей и Ф. МакКалюма только в 1937 г. И, наконец, с 40-х годов прошлого века — клиницисты стали различать понятия «инфекционный» и «сывороточный гепатиты». В 1962 г. Б. Бламберг, в 1968 г. А. Принс и в 1970 г. Д. Дейн последователь-

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

но открывают сывороточный гепатит В. В 1971-75 гг. появились первые сообщения о другом посттрансфузионном гепатите, который А. Принс предложил называть «Гепатитом С», а С. Файнстоун ввел термин «Hepatitis non A, non B». В 1977 г. группой итальянских исследователей во главе с М. Ризетто у больных гепатитом В был обнаружен в гепатоцитах вирус гепатита «Дельта». В 1981 г. в результате экспериментов путем самозаражения, М.С. Балаян открывает «гепатит А второго типа», который впоследствии был переименован в гепатит Е. Используя молекулярно-биологический подход, в 1989 г. американские исследователи М. Хаутон и Куи-Лим Чу, наконец, выделили вирус посттрансфузионного гепатита ни А ни В и назвали его «вирусом гепатита С» [3, 11]. История открытия вируса гепатита G начинается в 1967 г. и заканчивается в 1995 г., в результате выделения вируса при повторном исследовании сывороток крови обезьян, зараженных от больного гепатитом хирурга. В 1997 г. японские исследователи во главе с Т. Нишизава выделили ДНК-содержащий вирус от больного посттрансфузионным гепатитом, который получил обозначение TTV (transfusion-transmitted virus) (по другим данным, это инициалы больного, от которого вирус был выделен) [27]. Первая информация о SEN вирусе появилась в исследованиях итальянского ученого Д. Пери в июне 1999 г. ДНК-содержащий вирус удалось выделить методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) у больного Вич-инфекцией на фоне повышения активности печеночных трансаминаз. Сообщение об обнаружении очередного нового вируса, вызывающего гепатит, обозначенного «NF вирус», появилось в апреле 2006 г.

С момента создания этиологической классификации ВГ (1977) и до настоящего времени, в ее основе используются такие критерии, как пути передачи возбудителей и наличие синдрома желтухи. Именно парентеральные ВГ и безжелтушные формы течения гепатитов в связи с длительной персистенцией вирусов в организме, приводят к формированию хронических гепатитов и циррозов [3, 11]. Заболеваемость ВГ в России за последние 4 года представлена в таблицах 1, 2.

Как видно из таблиц 1 и 2, в динамике за последние 4 года отмечается снижение абсолютной и удельной заболеваемости парентеральными гепатитами. Так, в 2011 г. заболеваемость острым гепатитом В составила 1,73 случая на 100 т. населения, а в 2014 г. — 1,27. Заболеваемость острым гепатитом С на 100 т. населения в 2011 и 2014 гг. составила 1,85 и 1,55 соответственно. Позитивная динамика заболеваемости острыми гепатитами В и С в России связана с повышением эффективности работы службы вакцинопрофилактики, санитарно-просветительской работы в медицинских и немедицинских учреждениях с информированием населения о путях передачи возбудителей вирусов парентеральных гепатитов и о мерах защиты от заражения этими вирусами [11].

По данным литературы, возрастающее распространение впервые выявленных хронических вирусных гепатитов среди трудоспособного населения, увеличение количества лиц, инфицированных двумя и более вирусами гепатита (HBV и HCV; HBV и HDV;

**Таблица 1.** Заболеваемость ВГ на территории Российской Федерации (РФ) за 4 года в абсолютных числах.

п/н	Заболевание	2014	2013	2012	2011
1	Острые вирусные гепатиты	15 000	12 745	12 594	11 925
2	Из них: Острый гепатит А	40 415	8 261	7 814	6 085
3	Острый гепатит В	1 822	1 904	2 022	2 449
4	Острый гепатит С	2 216	2 097	2 174	2 628
5	Хронические вирусные гепатиты (впервые установленные)	74 004	73 570	74 692	76 636
6	Из них: Хронический гепатит В	46 123	46 738	48 058	48 498
7	Хронический гепатит С	57 197	56 123	55 915	57 013

**Таблица 2.** Заболеваемость ВГ на территории РФ за 4 года на 100 тысяч населения.

п/н	Заболевание	2014	2013	2012	2011
1	Острые вирусные гепатиты	10,47	8,92	8,82	8,4
2	Из них: Острый гепатит А	7,27	5,78	5,47	4,29
3	Острый гепатит В	1,27	1,33	1,42	1,73
4	Острый гепатит С	1,55	1,47	1,52	1,85
5	Хронические вирусные гепатиты (впервые установленные)	51,68	51,46	52,28	54,0
6	Из них: Хронический гепатит В	11,26	11,71	12,64	13,04
7	Хронический гепатит С	39,94	39,26	39,19	40,18

HBV, HCV и HDV; HCV+TTV), а также инфицированных гепатитом и вирусом иммунодефицита человека, ухудшает прогноз заболевания, качество жизни пациентов и создает трудности в терапии, а также наносит стране колоссальный экономический ущерб [3, 11].

## Эпидемиология TTV-инфекции

Официальная статистика инфицирования населения TTV-инфекцией не ведется, хотя, по данным многочисленных исследований, в настоящее время установлена его широкая распространенность среди населения [1, 6, 12, 40]. Так, например, по данным К.К. Кюрегян с соавт., в 2001 г. инфицированность доноров крови вирусом ТТ на территории РФ составила 55% [6, 8, 16]. Такая распространенность вируса может объясняться различными механизмами передачи вируса: естественным при контактно-механизме, реализующимся половым путем и во время родов, а также искусственным — при различных медицинских и немедицинских манипуляциях. В работах некоторых исследователей доказана гепатотропность ТТ вируса с развитием клиники острого и хронического гепатита [19, 28, 39]. Изучение микст-инфекции TTV и HCV показало, что такая коморбидность способствует более быстрому прогрессированию гепатита в цирроз печени [34].

На первых этапах изучения TTV был отнесен к семейству Parvoviridae [2, 7]. Однако при сравнении характеристик TTV с вирусами, входящими в семейство Circoviridae (вирус анемии цыплят, цирковирусы свиней и растений), была выявлена определенная схожесть между ними, касающаяся наличия в структуре обоих одноцепочечной молекулы ДНК [25, 38]. Несмотря на то, что размеры вируса и протяженность генома больше у TTV, чем у цирковирусов, плотностные характеристики этих вирусов близки, что указывает на схожее соотношение белка и ДНК. Это позволило классифицировать TTV как нового члена семейства Circoviridae [8]. По мнению ряда ученых, TTV можно признать первым членом нового семейства вирусов, которое могло бы быть обозначено как Circinoviridae (от лат. circinatio- «описывающий круг») [24].

Новый ДНК-содержащий гепатотропный вирус, размером 30-50 нм, имеет циркулярный геном, обратно закрученный, и состоит приблизительно из 3500-4000 нуклеотидов. Результаты ПЦР доказали наличие гипервариабельного участка с 1440 по 1827 нуклеотид и консервативного региона TTV ДНК [2, 13]. Геном вируса включает в себя две большие и несколько малых открытых рамок считывания. Белок, кодируемый открытой рамкой считывания, состоит из 770 аминокислот, имеет на своем N-конце богатый аргинином регион [8, 13].

Сравнение более 200 изолятов TTV, полученных в различных регионах мира, позволило выделить в настоящее время 23 генотипа вируса, которые отнесли к инфекциям с парентеральным механизмом передачи возбудителя [17, 24]. При несовпадениях нуклеотидных последовательностей более чем на 30 % изолят рассматривался как генотип, а в интервале от 11 до 15 % — как его субтип. Генотипирование изолятов TTV, полученных в разные периоды болезни от одного и того же пациента, продемонстрировало возможность одновременной циркуляции нескольких генотипов вируса [17, 20]. Изучение изолятов TTV, выделенных из плазмы и мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК), продемонстрировало наличие у одного пациента различных генотипов [24, 30]. Эти данные позволили высказать гипотезу о существовании избирательного тропизма различных вариантов TTV. Однако полученные результаты можно объяснить и тем, что TTV «скрывается» в МКПК, избегая иммунного ответа, и таким образом способствует хронизации процесса [15, 30].

Заслуживает внимания факт обнаружения TTV DNA в сыворотке крови и фекалиях больных, в связи с чем высказывается предположение о том, что TTV может быть очередным представителем группы энтерально передающихся гепатитов [1, 6]. В пользу этого говорят следующие факты: выявление TTV ДНК в образцах желчи и фекалиях носителей [29]; близость TTV к семейству Parvoviridae [2], факт фекально-орального механизма передачи некоторых его серотипов [1, 6, 18, 29]; повышенная частота выявления TTV DNA у лиц с наличием anti HAV IgG [35]; зафиксированная в Китае вспышка острого гепатита с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, ассоциированного с TTV [18, 29, 35]. Обнаружение TTV DNA у животных, чье мясо повсеместно используется в питании человека, также не исключает возможности реализации пищевого пути передачи TTV при потреблении мясных продуктов таких животных [35].

Обнаружение TTV DNA в желчи и совпадение характеристик этих изолятов вируса с частицами TTV, выделенными из крови и фекалий, позволяет, по аналогии с гепатитами А и Е, утверждать, что TTV размножается в гепатоцитах, откуда поступает в желчные протоки, с желчью попадает в кишечник и далее — в фекалии [28]. Так как TTV не имеет липидной оболочки, его патогенность и вирулентность не снижается под воздействием желчных кислот, растворяющих липидную оболочку других вирусов. Гепатотропность этого вируса подтверждается тем, что в биоптатах печени его концентрация превышает концентрацию в плазме, фекалиях и желчи в 10 и более раз, а также определением в клетках печени репликативных форм ДНК TTV [10, 18].

TTV DNA также удалось обнаружить в слюне, семенной жидкости и вагинальном секрете [24]. Под-

тверждением парентеральной передачи TTV служат результаты, полученные в Национальном институте здоровья (США), свидетельствующие о том, что TTV-инфекция статистически чаще регистрируется среди пациентов, имевших в анамнезе эпизоды переливания крови (61%), по сравнению с теми, кто не получал гемотрансфузий (12%) [14].

Частота выявления TTV DNA в группах риска (больные, получающие лечение хроническим гемодиализом; больные гемофилией; больные наркоманией, использующие внутривенные инъекции; женщины, занимающиеся проституцией; гомосексуалы) в 2 раза и более превышает частоту выявления данного вируса среди доноров крови [16, 20, 32].

В настоящее время не исключается возможность участия вируса ТТ при развитии гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [31, 42, 43], однако при исследовании гепатоцитов, полученных от больных первичным раком печени с наличием TTV ДНК в сыворотке крови, интегрированная ДНК вируса в гепатоцитах не обнаружена [36]. Длительное обнаружение TTV DNA в сыворотке крови пациентов на фоне ненарушенных показателей морфо-функциональной целостности печени указывает на существование бессимптомного носительства вируса [9, 10, 44]. По наблюдению J.T. Wang, N.M. Martinez с соавт., TTV ДНК может персистировать в течение 22 лет [41]. Персистенция TTV-инфекции у больных хроническим гепатитом, ассоциированным с TTV-инфекцией, характеризуется малосимптомным течением и может приводить к воспалительным изменениям в печени до фиброза 1-2-й стадии по METAVIR [4, 31].

## Диагностика TTV-инфекции

В настоящее время основным методом, применяемым для изучения широты распространения TTV, является ПЦР. Для ее проведения избраны праймеры, информация о которых закодирована в консервативном регионе TTV ДНК. Среди больных острым гепатитом «ни А, ни G» частота выявления TTV DNA составила от 13,6 до 43,0 % [7, 13, 26, 27, 33]. Помимо качественного метода выявления TTV DNA, также разработана и количественная оценка ПЦР [2]. По всей видимости, появившаяся возможность определения антител позволит получить более точную информацию о широте распространения TTV [37].

## Лечение TTV-инфекции

Лечение TTV-инфекции в настоящее время не разработано. Одновременное лечение тилороном (амиксином) и комбинированным препаратом фосфолипидов с глицерризиновой кислотой (фосфогливом), пациентов с хроническим гепатитом неустановлен-

ного генеза, ассоциированного с TTV-инфекцией, на протяжении 3 месяцев приводило к устойчивому вирусологическому ответу (УВО) в 68,7% случаев [5]. Противовирусная терапия пациентов хроническим гепатитом С (2, 3 генотип), ассоциированным с TTV-инфекцией, с применением пегилированного интерферона альфа-2а (180 мкг/нед) и рибавирина (800 мг/сут) в течение 24-х недель позволяет достичь УВО в отношении TTV в 50% случаев [5]. У пациентов с хроническим гепатитом С в сочетании с наличием TTV DNA при терапии стандартными интерферонами в течение 2 лет из расчета 20 млн ЕД в неделю исчезновение вируса наблюдалось в 45 % случаев [22, 23]. Зарегистрирована прямая зависимость между исчезновением TTV DNA и вирусной нагрузкой до начала приема интерферона. При наличии вируса, выявляемого в титрах  $10^3$  и выше, элиминации, как правило, добиться не удастся [23]. Дальнейшие исследования позволят выработать эффективные методы диагностики, лечения и профилактики данного заболевания.

## Клиническое наблюдение

Мы проанализировали 8 историй болезни пациентов, которые поступали в гепатологическое отделение ИКБ № 3 г. Москвы с 2011 по 2012 гг. с предварительным диагнозом гепатит А. Все больные поступали с 4 по 12 день болезни, с симптомами желтухи и интоксикации. Основными жалобами пациентов были слабость, сниженный аппетит, послабление стула, кожный зуд. Состояние всех больных при поступлении расценено как средней тяжести, температура тела была нормальная. Обращает на себя внимание, что возраст заболевших был старше 50 лет. В эпиданамнезе у всех пациентов отсутствовали данные о медицинских вмешательствах и переливании крови в течение последних 6 месяцев, но у всех пациентов заболевание можно было связать с употреблением сырой воды из местных источников в Тульской, Владимирской областях и Краснодарском крае. В биохимии крови уровень активности трансаминаз превышал норму в 20 раз. Серологические маркеры вирусных гепатитов А, В и С были отрицательными. С диагнозом острый гепатит неуточненной этиологии, пациентам было предложено обследование на TTV-инфекцию. Методом ПЦР у всех больных была выявлена ДНК вируса ТТ. Таким образом, всем пациентам был установлен клинический диагноз острого гепатита ассоциированного с TTV-инфекцией.

## Выводы

Результаты продемонстрировали симптомы острого воспаления печени, вызванного TTV-инфекцией, что подтверждает гепатотропность данного вируса и соответствует данным литературы. Характеристи-

ка эпиданамнеза также подтверждает описанный в литературе, помимо основного парентерального, и фекально-оральный механизм заражения ТТ вирусом. Всем пациентам с клиникой острого и хронического гепатита с отрицательными маркерами на HAV-, HBV- и HCV-инфекцию необходимо исследовать кровь на ТТV-инфекцию методом ПЦР. Каптамнестическое наблюдение 2-х пациентов в течение 3-х лет, характеризовалось отсутствием жалоб, нормальной активностью печеночных трансаминаз и положительной вирусемией, что свидетельствует о длительной персистенции ТТ вируса в организме и отсутствии спонтанной элиминации.

A

### Список литературы:

- Болормаа Б., Малов И.В., Савилов Е.Д. Некоторые эпидемиологические аспекты ТТ вирусной инфекции. Сибирский медицинский журнал. 2005; 50(1): 13-17.
- Бурков А.Н., Маянский А.Н. Вирус ТТ (ТТV). Микробиология. 2002; 2: 113-119.
- Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитами В и С.-М.: Гэотар-Медиа, 2015; 144 с.
- Колтунов А.С., Алексеенко С.А., Евсеев А.Н., Колтунов С.С. Клинико-морфологическая характеристика хронического гепатита, ассоциированного с ТТV-инфекцией. Дальневосточный медицинский журнал. 2013; 3: 12-14.
- Колтунов А.С., Алексеенко С.А., Колтунов С.С. Оценка эффективности различных видов противовирусного лечения хронического гепатита, ассоциированного с ТТV-инфекцией. Дальневосточный медицинский журнал. 2013; 1: 21-24.
- Кюрегян К.К. Эпидемиологические аспекты распространения ТТV-вируса: дис.канд.мед.наук. М., 2001; 119 с.
- Логинов А.С., Шарафанова В.Л. HGV и ТТV- новые вирусы гепатита. Тер. архив. 2000; 11: 9-13.
- Михайлов М.И., Кюрегян К.К., Исаева О.В. и др. ТТV — новый вирус, ассоциированный с посттранфузионным гепатитом. Рос. журнал гастроэнтер., гепатологии, колопроктологии. 1999; 3: 36-40.
- Хомерики С.Г., Ильченко Л.Ю., Морозов И.А., Карлович Т.И. Клинико-морфологические особенности поражения печени у больных, инфицированных вирусом гепатита ТТ. Мир вирусных гепатитов. 2006; 2: 2-8.
- Шарафанова Т.И. Вирусы гепатитов G и ТТ при хронических заболеваниях печени: дис.канд.мед.наук. М., 2001: 85-93.
- Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., Кареткина Г.Н., Максимов С.Л., Маев И.В. Вирусные гепатиты: клиники, диагностика, лечение. М.: Гэотар-Медицина, 2014; 160 с.
- Abe K., Inami T., Asano K., et al. TT virus infection is widespread in general populations from different geographic regions. J. Clin. Microbiol. 1999; 37: 2703-2707.
- Bendinelli M., Pistello M., Maggi F., Fornai C., Freer G., Vatteroni M.L. Molecular properties, biology, and clinical implications of TT virus, a recently identified widespread infectious agent of humans. Clin. Microbiol. Rev. 2001; 14(1): 98-113.
- Chan Y.J., Hsu Y.H., Chen M.C., Wong W.W., et al. TT virus infection among hemodialysis patients at a medical center in Taiwan. J. Microbiol. Immunol.Infect. 2000; 33(1): 14-18.
- Deng X., Terunuma H., Handema R., et al. Higher prevalence and viral load of TT virus in saliva than in the corresponding serum: another possible transmission route and replication site of TT virus. J. Med. Virol. 2000; 62(4): 531-537.
- Charlton M., Anjei P., Poterucha J. et al. Prevalence of TT — virus infection in North American blood donors, patients with hepatic failure and cryptogenic cirrhosis. Hepatology. 1998; 28(3): 839 — 842.
- De Vreese K., Ducatteuw A., Depla E. et al. Detection of new genotypes 2c, 2d, 3, and 4 in belgian patient with hepatites of unknown etiology. Hepatology. 1998; 28(4): 294.
- Ding X., Mizokami, M., Kang L. Y. et al. TT Virus and GBV —C among patients with liver diseases and general population in Shanghai, China. Hepatology. 1998; 28(4): 728.
- Foschini M.P., Morandi L., Macchia S. TT virus-related acute recurrent hepatitis. Histological features of a case and review of the literature. Virchows Arch. 2001; 439(6): 752-755.
- Krekulova L., Rehak V., Killoran P., et al. Genotypic distribution of TT virus (TTV) in a Czech population: evidence for sexual transmission of the virus. J. Clin. Virol. 2001; 23(1-2): 31-41.
- Lin H.H., Kao J.H., Lee P.I., Chen D.S. Early acquisition of TT virus in infants: possible minor role of maternal transmission. J. Med. Virol. 2002; 66(2): 285-290.
- Manns M.P., Wedemeyer H., Singer A. et al. Glycyrrhizin in patients who failed previous interferon alpha-based therapies: biochemical and histological effects after 52 weeks. Journal of Viral Hepatitis. 2012; 19(8): 537-546.
- Moreno J., Moraleda G., Barcena R. et al. Response of TT virus to IFN plus ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. World Journal of Gastroenterology. 2004; 10(1): 143-146.
- Muljono D.H., Nishizawa T., Tsuda F., Takahashi M., Okamoto H. Molecular epidemiology of TT virus (TTV) and characterization of two novel TTV genotypes in Indonesia. Arch. Virol. 2001; 96(6): 3177-3182.
- Mushahwar I.K., Erker J.C., Muerhoff A.S., et al. Molecular and biophysical characterization of TT virus: evidence for a new virus family infecting humans. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999; 96(6): 3177-3182.
- Naoumov N.V. Presence of a newly described DNA virus (TTV, HGV) in patients with disease. Lancet. 1998; 352: 195 -197.
- Nishizawa T., Okamoto H., Konishi K. et al. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. Biochemical and Biophysical Research Communications. 1997; 241(1): 92-97.
- Okamoto H., Akahane Y., Kato N., et al. Excretion into bile of a novel unenveloped DNA virus (TT virus) associated with acute and chronic non A-G hepatitis. J. Infect. Dis. 1999; 179: 1245-1248.
- Okamoto H., Akahane Y., Ukita M., et al. Fecal excretion of a nonenveloped DNA virus (TTV) associated with posttransfusion non-A to G-hepatitis. J. Med. Virol. 1998; 56: 128-132.
- Okamura A., Yoshioka M., Kubota M., et al. Detection of a novel DNA virus (TTV) sequence in peripheral blood mononuclear cells. J. Med. Virol. 1999; 58(2): 174-177.
- Omar M., Fam N., Saad El-Din S., Romeih M., Mohamed H. et al. Torque Teno Virus (TTV) Infection In Egyptian Patients with Chronic Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. Nature and Science. 2006; 4(2): 38-45.
- Poovoravan Y., Theamboonlers A., Jantaradsamr P. et al. Hepatitis TT Virus infection in high — risk groups. Infection. 1998; 26(6): 355 — 358.

33. Simmonds P., Davidson, F., Lycett C. et. al. Detection of a novel DNA virus (HGV) in blood donors and blood products. *Lancet*. 1997; 350: 192.
34. Shibata M., Morizane T., Baba T., et al. TT virus infection in patients with fulminant hepatic failure. *The American Journal of Gastroenterology*. 2000; 95(4): 3602–3606.
35. Saback F.L., Palmer T.E., Sabino R.R., et. al. Infection with hepatitis A and TT viruses and socioeconomic status in Rio de Janeiro, Brazil. *J. Infect. Dis.* 2001; 33(2): 121-125.
36. Tokita H., Murai S., Kamitsukasa H. et al. High TT-virus load as an independent factor associated with the occurrence of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Journal of Medical virology*. 2002; 67(4): 501-509.
37. Tsuda F., Okamoto H., Ukita M., et al. Determination of antibodies to TT virus (TTV) and application to blood donors and patients with posttransfusion non — A to GG hepatitis in Japan. *J. Virol. Methods*. 1999; 77(2): 199-206.
38. Takahashi K., Hoshino H., Ohta Y., et al. Identification of a new human DNA virus (TTV-like mini virus, TLMV) intermediately related to TT virus and chicken anaemia virus. *Arch Virol*. 2000; 145: 979-993.
39. Viasov S., Stefan Ross R., Varenholz C. et. al. Lack of evidence for an association between TT Virus infection and severe liver disease. *J. Gen. Virol.* 1998; 79(12): 112–113.
40. Vasilyev E.V., Trofimov D.Y., Tonevitsky A.G. et al. Torque Teno Virus (TTV) distribution in healthy Russian population. *Virology Journal*. 2009; 6(1): 134–138.
41. Wang J.T., Lee C.Z., Kao J.H., Sheu J.C., et. al. Incidence and clinical presentation of posttransfusion TT virus infection in prospectively followed transfusion recipients: emphasis on its relevance to hepatitis. *Transfusion*. 2000; 40(5): 596-601.
42. Yamamoto T., Kajino K., Ogawa M. et. al. Hepatocellular carcinomas infected with the novel TT DNA lack viral integration. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998; 251(1): 339 — 343.
43. Yoshida H., Kato N., Lan K.-H. et. al. Does TT Virus infection an important role in hepatocellular carcinoma? *Hepatology*. 1998; 28(4): 762.

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

## ЦИРРОЗЫ ПЕЧЕНИ, ВЫЗВАННЫЕ TTV-ИНФЕКЦИЕЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ПЕЧЕНИ.

Kazemi M.J., Yaghobi R., Iravani Saadi M., Geramizadeh B., Moayedi J.

### ASSOCIATION BETWEEN TT VIRUS INFECTION AND CIRRHOSIS IN LIVER TRANSPLANT PATIENTS.

*Hepat Mon*. 2015 Sep 27;15(9):e28370. doi: 10.5812/hepatmon.28370. eCollection 2015.

**Введение:** цирроз печени, одно из самых тяжелых осложнений заболеваний печени самой различной этиологии. Частота выявления TTV инфекции в популяции очень высока и рассматривается в настоящее время, как один из факторов риска развития фульминантного гепатита и криптогенного цирроза.

**Целью** исследования явилась оценка моно TTV-инфекции и ко-инфекции у пациентов с криптогенным циррозом печени и с циррозом печени, уточненной этиологии.

**Материалы и методы:** в период с 2007 по 2011 год в исследование были включены 200 пациентов, перенесших трансплантацию печени. Пациенты были разделены на две группы: пациенты с криптогенным циррозом (n=119) и с циррозом с выясненной этиологией (n=81). Диагностика TTV-инфекции проводилась при помощи ПЦР-методики. Кроме того проводилась оценка наличия ДНК вируса гепатита В, HBS-антигена, HBE-антигена, HBC-антигена. Исследовались как образцы плазмы крови, так и биоптаты печени.

**Результаты:** маркеры TTV-инфекции были выявлены в плазме крови у 37 из 200 обследованных пациентов (18,5%) и в биоптатах печени у 53 из 200 обследованных пациентов (26,5%). Маркеры TTV была выявлена в плазме 32 (26,9%) пациентов и в биоптатах печени 28 (23,5%) пациентов из 119 с криптогенным циррозом печени. Маркеры TTV-инфекции были выявлены у 21 (25,9%) и 9 (11,1%) из 81 пациентов с циррозом печени, установленной этиологии. Также была выявлена статистически значимая корреляция между маркерами TTV-инфекции и маркерами вирусного гепатита В.

**Заключение:** частота выявления TTV-инфекции в виде монопричины или в виде ко-инфекции с вирусным гепатитом В свидетельствует о значимости данной проблемы у пациентов, перенесших трансплантацию печени, особенно в случае криптогенного цирроза печени. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения роли TTV-инфекции в развитии циррозов печени у данной группы пациентов.

**В.В. Желнов, Н.В. Дятлов, Л.И. Дворецкий\***

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра госпитальной терапии № 2, Москва, Россия

## ИНФАРКТ МИОКАРДА ВТОРОГО ТИПА. МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

**V.V. Zhelnov, N.V. Dyatlov, L.I. Dvoretzky\***

I.M. Sechenov First State Medical University, Chair of Internal medicine № 2, Moscow, Russia

## MYOCARDIAL INFARCTION TYPE 2. MYTH OR REALITY?

### Резюме

Согласно III Универсальному Определению ИМ в настоящее время выделяют пять типов ИМ в зависимости от механизма развития заболевания. В представленном обзоре проанализированы современные данные о механизме развития второго типа ИМ, некоторых особенностях его диагностики, частоте развития и прогнозе этого типа инфаркта миокарда. На основании литературных данных показано, что в настоящее время отсутствуют однозначные данные о частоте развития данного типа ИМ. Актуальность проблемы второго типа ИМ также заключается в том, что нет чётких, общепринятых рекомендаций по диагностике, формулировке диагноза и лечению. Проведённое клиническое наблюдение иллюстрирует вышеуказанные трудности в формулировке диагноза, клинические особенности развития и течения ИМ второго типа в остром периоде заболевания.

**Ключевые слова:** ИБС, инфаркт миокарда второго типа.

### Abstract

According to The Third Definition of Myocardial Infarction there are five types of myocardial infarction depending on pathogenesis. This review provides actual data about myocardial infarction type 2 mechanism including diagnosis management, epidemiological characteristic and patient prognosis. Previously published data shows discordant information about myocardial infarction type 2 frequency, treatment and diagnostic options. Our clinical observation illustrates these severities in diagnosis construction, disease feature in acute period in casual clinical practice.

**Key words:** Ischemic Heart Disease, Myocardial Infarction type 2.

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-34-41

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ВТК — ветвь тупого края, ДВ — диагональная ветвь, ЗБВ — заднебоковая ветвь, ЗМЖВ — задняя межжелудочковая ветвь, ИМ — инфаркт миокарда, ИМ-2 — инфаркт миокарда 2 типа, ЛКА — левая коронарная артерия, ОВ — огибающая ветвь, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖВ — правая межжелудочковая артерия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство

За последние десятилетия кардиология перестала быть традиционно терапевтической дисциплиной. Внедрение современных инвазивных методов диагностики и лечения острых и хронических форм ИБС требует от кардиологов досконального понимания этиологии и патогенеза ишемии миокарда в конкретной клинической ситуации. Результаты клинических наблюдений показали, что развитие инфаркта миокарда (ИМ) вследствие ишемического дисбаланса, т.е. дисбаланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, возникает не только при атеротромбозе коронарных сосудов, но и при некоторых сопутствующих ИБС заболеваниях.

### Клиническая классификация ИМ. Определение ИМ 2 типа.

Согласно III Универсальному Определению ИМ в настоящее время выделяют пять типов ИМ в зависимости от механизма развития заболевания [1, 2]:

- **1 тип** — спонтанный ИМ, возникающий вследствие разрыва, изъязвления, эрозии или расслоения атеросклеротической бляшки с последующим образованием тромба в коронарной артерии, что приводит к снижению (прекращению) кровотока в ней и некрозу кардиомиоцитов.
- **2 тип** — ИМ, возникший вторично, вследствие дисбаланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой.

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

- **3 тип** — внезапная коронарная смерть вследствие ИМ. Этот тип ИМ диагностируется у лиц, имевших симптомы, характерные для ишемии миокарда и, возможно, новые изменения на ЭКГ (например, блокаду левой ножки пучка Гиса), у которых развилась внезапная кардиальная смерть до повышения (или определения) маркеров некроза миокарда.
- **4а тип** — ИМ, возникший после проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).
- **4б тип** — ИМ, обусловленный тромбозом стента, документированный ангиографией или аутопсией.
- **4с тип** — ИМ, вследствие рестеноза стента после ЧКВ [2].
- **5 тип** — ИМ, связанный с аортокоронарным шунтированием (АКШ).

На основании предложенного определения ИМ следует по новому рассматривать патогенетические механизмы развития заболевания и оптимизировать лечебно-диагностическую тактику в зависимости от типа ИМ [3, 4]. Первый и третий типы ИМ непосредственно связаны с основным заболеванием — атеросклеротическим стенозированием коронарных артерий сердца различной степени выраженности, в то время как ИМ 4а, б, с и 5-го типов являются неподвижным или, в некоторых случаях, неизбежно возникающим ятрогенным побочным эффектом, обусловленным оперативным вмешательством или качеством установленного стента, и в большинстве случаев не зависят от деятельности врача. Но наибольшую трудность для клиницистов представляет дифференциальная диагностика ИМ первого и второго типов [5].

Согласно III Универсальному определению, ИМ второго типа — это повреждение миокарда вследствие ишемического дисбаланса, т.е. дисбаланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой [6]. Эти состояния могут быть вызваны как кардиальной, так и экстракардиальной патологией. Потребность миокарда в кислороде повышается при тахикардиях, как желудочковых, так и наджелудочковых. А снижение доставки кислорода наблюдается при анемии, дыхательной недостаточности, при шоке [7]. В этом случае ИМ тип 2 возникает в результате вышеуказанных причин, а не вследствие коронарного тромбоза и прекращения коронарного кровотока [3, 7].

## Клиническая характеристика пациентов с ИМ 2 типа

Частота развития ИМ 2 типа (ИМ-2) по данным зарубежных авторов составляет от 1.6 до 29.6% включенных в исследования пациентов [8, 9, 10, 11]. Наблюдаемые существенные различия в частоте развития ИМ-2 обусловлены различной трактовкой авторами определения ИМ-2 и различным пониманием патогенетического механизма развития ИМ у обследованных пациентов [4]. Во многом это

обусловлено отсутствием четких диагностических критериев ИМ-2 [7], а также, по-видимому, включением в исследование пациентов с различным социальным статусом и, соответственно, различным уровнем медицинского обеспечения, позволяющим контролировать течение хронических заболеваний, способствующих развитию ИМ-2.

Клиническая характеристика пациентов ИМ-2 весьма разнообразна. В проспективном исследовании [10] была выявлена частота заболеваний, приводящих к ишемическому дисбалансу в миокарде. Так, анемия (Hb<90 г/л для мужчин и Hb<80 г/л для женщин) была выявлена в 20,8%; тяжелая дыхательная недостаточность (парциальное давление кислорода менее 8 кПа) также в 20,8%; наджелудочковая тахикардия в 19,4%; желудочковая тахикардия продолжительностью более 20 минут в 9,7% случаев; отек легких на фоне артериальной гипертензии более 160 мм.рт.ст., требующий назначения нитратов и/или диуретиков в 9,0%; шок (сочетание АД<90 мм.рт.ст. и признаков органной дисфункции, таких, как метаболический ацидоз, парциальное давление кислорода в артериальном русле менее 8 кПа, олигурия) в 6,2%; брадикардия, требующая медикаментозной коррекции или кардиостимуляции в 2,7%; артериальная гипертензия более 160 мм.рт.ст. в сочетании с гипертрофией миокарда ЛЖ, выявленной по данным ЭКГ или ЭХО КГ 0,6%. У остальных 10,4% было выявлено сочетание двух и более факторов, вызывающих дисбаланс потребности и доставки кислорода. При этом указанные факторы (такие как шок, аритмии, отек легких) расценивались авторами не как осложнение ИМ, но как пусковой механизм, приведший к дисбалансу между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, вследствие чего и развился ИМ.

В ретроспективном когортном исследовании [5] описаны клинические особенности пациентов ИМ-2. По данным авторов, пациенты группы ИМ-2 по сравнению с пациентами из группы ИМ 1 типа были достоверно старше и преимущественно женщины. В анамнезе у этих пациентов достоверно чаще встречался сахарный диабет (26,8% против 22,2%,  $p<0,001$ ), хроническая сердечная недостаточность (20,5% против 10,6%,  $p<0,001$ ), ранее перенесенный инфаркт миокарда (40,1% против 30,4%,  $p<0,001$ ) и инсульт (13,9% против 9,2%,  $p<0,001$ ). Однако данные группы не различались по частоте гипертонии, распространенности курения и выполненным ранее ЧКВ. Необходимо отметить, что у пациентов ИМ-2 в клинической картине чаще встречались симптомы, нехарактерные для ИМ при сравнении с пациентами ИМ-1. Так, боль за грудиной достоверно чаще отмечалась у пациентов с ИМ-1: 84,8% против 62% ( $p<0,001$ ), одышка встречалась в 19,2% против 7,0% ( $p<0,001$ ), другие симптомы в 18,8% против 8,2% ( $p<0,001$ ). При анализе ЭКГ также были выявлены достоверные различия: у пациентов с ИМ-2 преиму-



дение миокарда возникает при миокардитах, эндокардитах и перикардитах различной этиологии [6].

О повреждении миокарда свидетельствует повышение в крови уровня специфических и чувствительных биомаркеров, таких как сердечные тропонины и/или МВ фракция креатинкиназы [6, 18]. Сердечные тропонины I и T являются компонентами сократительного аппарата кардиомиоцитов. Несмотря на то, что повышение этих биомаркеров в крови свидетельствует о наличии повреждения и некроза кардиомиоцитов, их определение не всегда позволяет с точностью идентифицировать механизм такого повышения [6, 19, 20]. Причины высвобождения структурных протеинов из кардиомиоцитов в кровоток разнообразны и могут включать не только некроз миокарда, но и процессы нормального обновления клеток, их апоптоз, повышение клеточной проницаемости [4] (рис. 2).

Сердечно-сосудистые заболевания	Не сердечно-сосудистые заболевания
Сердечная недостаточность (острая или хроническая)	Почечная недостаточность (острая или хроническая)
Гипертонический криз	Сепсис, дыхательная недостаточность
Перикардит, миокардит	Острое нарушение мозгового кровообращения, субарахноидальное кровоизлияние
Стресс кардиомиопатия Тако-Субо	Кардиотоксическая химиотерапия
Гипертрофическая кардиомиопатия	Гипотиреоз
Травматическое воздействие (абляция, кардиоверсия, ушиб сердца)	Обширные ожоги (более 30% поверхности)
Стеноз или диссекция аорты	Рабдомиолиз
Тромбоз легочной артерии	Воспалительные и дегенеративные заболевания мышц
	Системные заболевания
	Болезни накопления (амилоидоз)
	Саркоидоз, гемохроматоз

**Рисунок 2.** Повышение уровня тропонина в сыворотке крови, не связанное с ишемическим некрозом миокарда

В сложных дифференциально-диагностических ситуациях необходим особенно тщательный учет анамнеза и клинической симптоматики, внимательное динамическое наблюдение за больным и использование других диагностических методов — лабораторных, лучевых, инструментальных и т.д. В таблице представлены отличительные характеристики ИМ-1, ИМ-2 и неишемического некроза миокарда [3] (табл. 1).

В настоящее время представленные диагностические критерии позволяют дифференцировать ИМ от неишемического повреждения миокарда. Основным диагностическим критерием является ферментодиагностика. Однако динамические изменения кардиоспецифических ферментов плазмы, т.е. скорость и величина их нарастания, не могут быть использованы в качестве критерия дифференциальной диагностики 1 и 2 типов ИМ [22].

## ИМ 2 типа и инвазивное вмешательство

Коронарография — золотой стандарт диагностики ИБС, с одной стороны, а ЧКВ в виде ангиопластики и стентирования — золотой стандарт в лечении острых форм ИБС. В России эта методика является рутинной процедурой во всех крупных многопрофильных центрах, показания и противопоказания определяются для каждого конкретного клинического случая на основании стандартов и рекомендаций. Согласно Третьему Универсальному определению ИМ, ИМ-2 может развиваться при следующих состояниях коронарных артерий: вазоспазм, стабильная атеросклеротическая бляшка, интактные коронарные артерии, в то время как для ИМ-1 характерен атеротромбоз (рис. 3) [1, 23, 24, 25].

Таким образом, наличие коронарного атеросклероза со стабильным компенсированным снижением кровотока не является аргументом против диагноза

**Таблица 1.** Клинико-инструментальные и лабораторные показатели у пациентов ИМ 1 типа, ИМ 2 типа и неишемического некроза миокарда.

Признак	ИМ 1 типа	ИМ 2 типа	Неишемическое повреждение
Начало заболевания	Спонтанность начала приступа, боли за грудиной (либо эквивалентов)	Симптомы отсутствуют или неспецифичны	Клинические проявления отсутствуют
Факторы снижения коронарного кровотока	Атеротромбоз	Многофакторность (гипотензия, тахи-/брадикардия, тяжелая дыхательная недостаточность, шок, анемия)	Отсутствуют (постоянные небольшие повреждения миокарда не связаны с нарушением коронарного кровотока)
ЭКГ проявления	Депрессия или подъем ST	Изменения минимальны, неспецифичны, либо отсутствуют	Изменения минимальны, неспецифичны, либо отсутствуют
Активность кардиоспецифических ферментов, их динамика	Выраженное повышение тропонина, наличие характерной динамики	Минимальное повышение тропонинов, наличие характерной динамики	Повышение тропонинов. Динамика отсутствует
Коронарография	Выявляются разрыв атеросклеротической бляшки, ее тромбоз, эрозии и тромбоз коронарной артерии	Интактные коронарные артерии, многососудистое поражение	Атеротромбоз не выявляется, интактные коронарные артерии



**Рисунок 3.** Коронарные артерии при ИМ первого и второго типов

ИМ-2. В каждом конкретном случае необходимо анализировать не только данные ангиографии, но и учитывать анамнез, наличие хронической патологии. Примечательно, что по данным нескольких авторов коронарную ангиографию и последующие ЧКВ пациентам с ИМ-2 выполняют реже, нежели пациентам с ИМ-1. Так, по данным Вагон Т., ангиография выполнялась в 35,9% случаях ИМ-2 и в 77,3% случаях ИМ-1 ( $p < 0,001$ ). Тем более реже выполнялось АКШ: в 12,5 и 60,6% соответственно ( $p < 0,001$ ) [5]. По данным Saaby, ангиография выполнялась лишь в 22% случаях у пациентов ИМ-2. При этом в 48% случаях коронарные артерии были интактны [40]. Другими авторами интактные артерии у пациентов ИМ-2 выявлены в 1/3 случаях. При этом многососудистое поражение коронарных артерий (стеноз трех коронарных артерий) выявлено в 32,3% против 26,6% среди пациентов с ИМ 2 и 1 типов соответственно ( $P < 0,001$ ) [26]. Таким образом, ИМ-2 может развиваться как при многососудистом поражении, так и при интактных коронарных артериях. В то же время, однососудистое поражение коронарных артерий более характерно для пациентов с ИМ-1 [26].

## Прогноз больных с ИМ второго типа

По данным зарубежных авторов, прогноз пациентов ИМ 1 и 2 типа различается. Так, в ранее упоминавшемся исследовании Sandoval было показано, что в группах пациентов с ИМ-2 (HR 2,9, 95% ДИ 1,4-5,9,  $p = 0,004$ ) и с ИМ 1 типа с пиковым значением TnI  $> 34$  нг/л (HR 2,5, 95% ДИ 1,1-6,0,  $p = 0,04$ ) увеличивался риск летального исхода по сравнению с группой пациентов с ИМ-1 типа и пиковым значением TnI  $\leq 34$  нг/л в течение 180 дней после выписки из стационара [22]. В другом исследовании, которое также упоминалось ранее (Вагон), анализировался однолетний прогноз пациентов с ИМ-2 по сравнению с группой с ИМ-1. Получены статистически достоверные различия. Общая смертность в группе пациентов с ИМ-2 составила 24,7% против 13,5%

в группе пациентов с ИМ-1 ( $P < 0,001$ ) [5]. Других исследований с целью определения более отдаленного прогноза пациентов ИМ-2 не проводилось [7].

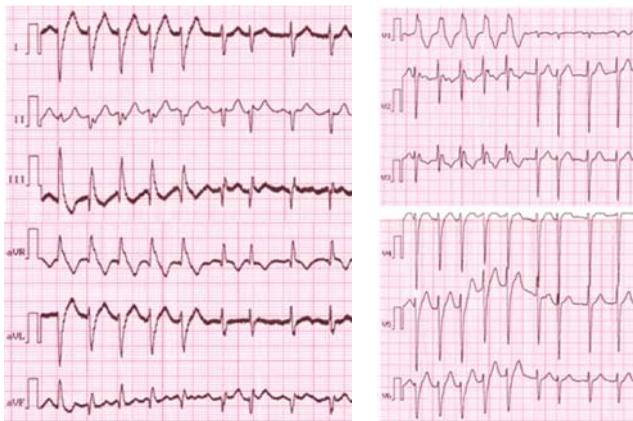
В случае трудностей в дифференциальной диагностике между ИМ 1 и 2 типов следует трактовать клинический случай, как ИМ 2 типа. Это связано с негативным прогнозом течения заболевания [5, 7, 11], наличием большего количества осложнений, особенно кровотечений на этапе стационарного лечения [5]. Стоит отметить, что у одного и того же пациента может быть диагностировано несколько типов ИМ в различные временные периоды течения заболевания последовательно [7].

Несмотря на то, что критерии диагноза ИМ-2 в настоящее время неоднозначны, пациенты с данным типом инфаркта миокарда встречаются в практике врачей кардиологов. В качестве иллюстрации приводим клиническое наблюдение.

Пациент Х. 72 лет (и/б № 71990) поступил 4 декабря 2015 г. в отделение реанимации и интенсивной терапии для больных инфарктом миокарда ГКБ им. С.С. Юдина г. Москвы с жалобами на давящую боль за грудиной, одышку.

Из анамнеза известно, что в течение трех лет страдает пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (диагноз подтвержден по данным амбулаторной карты). Пароксизмы возникали с периодичностью 1-2 раза в месяц, купировались самостоятельно в течение 5-10 минут. Проявлялись ощущением сердцебиения, слабости и головокружения. Никаких противоаритмических препаратов пациент не принимал. Кроме того, пациент отмечал периодические боли за грудиной при интенсивной физической нагрузке (бег, быстрая ходьба в гору), которые проходили с прекращением физической нагрузки. Со слов пациента, отмечались подъемы артериального давления до 180/100 мм.рт.ст. Гипотензивных и антиангинальных препаратов не принимал. Настоящее ухудшение самочувствия за 3-4 часа до госпитализации, когда возникло ощущение сердцебиения, слабости и головокружения. Купировать его самостоятельно пациент не смог, и через 30 минут от начала пароксизма появилось ощущение давящей боли за грудиной, одышка. Пациент вызвал СМП, доставлен в стационар. Лечение на догоспитальном этапе: амиодарон 300 мг внутривенно, ацетилсалициловая кислота 300 мг внутрь, клопидогрель 300 мг внутрь, гепарин 4000 ЕД внутривенно болюсно.

Состояние при поступлении: общее состояние средней тяжести. Уровень сознания: сознание ясное. Дыхание ровное, ритмичное. ЧДД 16 в мин. Перкуторно коробочный звук. Аускультация: дыхание жесткое. Хрипы не выслушиваются. Границы сердца расширены влево. Тоны сердца приглушены. Ритм сердца: правильный. Сердечные шумы не выслушиваются. АД 130/80 мм Hg. ЧСС 78 в мин. Живот безболез-



**Рисунок 4А.** ЭКГ пациента на момент госпитализации. Пароксизм фибрилляции предсердий с коротким эпизодом желудочковой тахикардии

ненный. Печень пальпаторно по краю реберной дуги. Периферических отеков нет. ЭГК-мониторинг: ритм синусовый, АВ-блокада 1 ст.

На рисунке 4А представлена ЭКГ пациента на момент приезда СМП к пациенту. Синусовый ритм восстановлен на догоспитальном этапе.

**Клинический анализ крови при поступлении:** Гемоглобин 161,0 г/л; Эритроциты  $5,28 \cdot 10^{12}/л$ ; МСН 30,4 пг; Тромбоциты  $276 \cdot 10^9/л$ ; Лейкоциты  $10,2 \cdot 10^9/л$ ; Палочкоядерные 2%; Сегментоядерные 70%; Эозинофилы 2%; Базофилы 0%; Лимфоциты 22%; Моноциты 4%; СОЭ 26; Гематокрит 46,3.

**Биохимический анализ сыворотки крови при поступлении:** Глюкоза крови 6,65 ммоль/л; Мочевина 5,1 ммоль/л; Креатинин 106 мкмоль/л; Креатинфосфокиназа 86 Ед/л; КФК МВ фракция 20,0 Ед/л.

**Тропонин I** 0,09 нг/мл (норма для лаборатории стационара до 0,03 нг/мл).

С учетом жалоб больного, анамнеза, объективного осмотра, ЭКГ было принято решение об экстренном коронарном вмешательстве.

## Коронарная ангиография

Контрастным средством СКАНЛЮКС-370 проведены исследования через катетеры 5Fr JL4 и JR4: селективная ангиография левой коронарной артерии (ЛКА) и правой коронарной артерии (ПКА). Ствол ЛКА короткий, с неровными контурами и умеренным кальцинозом, в устье стеноз до 40%. Правая межжелудочковая артерия (ПМЖВ): в проксимальной трети и средней трети от устья кальциноз стенок и грубая неровность контуров с множественными стенозами 50-80%, далее без гемодинамически значимых сужений.

Диагональная ветвь (ДВ) 1: в устье стеноз 90%, далее без гемодинамически значимых сужений.

ДВ 2 в проксимальной трети стеноз 50%, далее без гемодинамически значимых сужений.

Огибающая ветвь (ОВ) в устье стеноз 40%, в проксимальной трети стеноз до 80%, в средней трети стеноз 50%.

Ветвь тупого края (ВТК) 1: в устье стеноз 95-99%, далее без гемодинамически значимых сужений.

ВТК 2 в устье стеноз 70%, далее без гемодинамически значимых сужений.

Заднебоковая ветвь (ЗБВ) ОВ без гемодинамически значимых сужений.

Задняя межжелудочковая ветвь (ЗМЖВ) ОВ окклюзирована в устье, антеградный кровоток ТИМІ-0, коллатеральный кровоток Rentrop-3.

ПКА развита слабо, в устье стеноз 90%, в средней трети стеноз 95%.

Тип кровоснабжения сердца: левый.

В связи с выявленным многососудистым поражением коронарных артерий принято решение о консервативном лечении пациента. В стационаре были назначены: ацетилсалициловая кислота 100 мг в сутки, клопидогрель 75 мг в сутки, аторвастатин 40 мг в сутки, варфарин 5 мг в сутки (с последующим снижением дозы до 3,75 мг), метопролол сукцинат 50 мг в сутки, эналаприл 5 мг в сутки, амиодарон 400 мг в сутки, омега-3 40 мг в сутки.

Через 12 часов от момента госпитализации выполнен тропониновый тест повторно. **Тропонин I** 1,30 нг/мл.

На следующие сутки пребывания пациента была проведена ЭХО-кардиография.

## ЭхоКГ

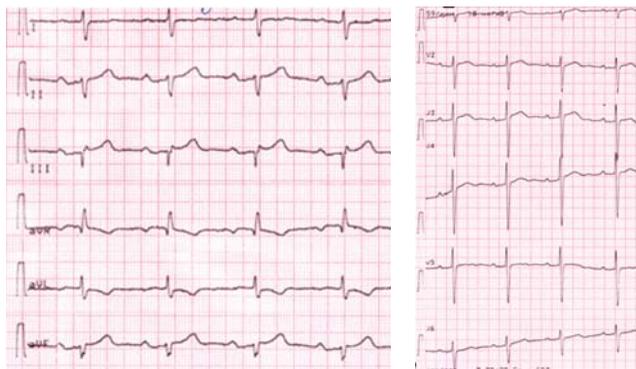
Визуализация снижена. Аорта уплотнена. Размер 3,1 см. Форма раскрытия аортального клапана правильная. Подвижность створок не ограничена. Клапан уплотнен. Митральный клапан не изменен. Движение створок разнонаправленное. Левое предсердие (ЛП) 4,5 см. Межжелудочковая перегородка 1,1 см, задняя стенка 1,1 см. Конечный диастолический размер левого желудочка 5,17 см, конечный систолический размер левого желудочка 3,84 см. Ударный объем 65 мл. Конечный диастолический объем 129 мл, конечный систолический объем 64 мл. Фракция выброса ФВ 50%. Разделение листков перикарда отсутствует. Допплеровский анализ: Аортальный клапан: V max 0,9 м/с. Регургитации не выявлено. Митральный клапан: V max E 0,6 м/с. V max A 0,7 м/с. Степень регургитации — I степень.

Заключение: дилатация левого предсердия. Общая сократимость левого желудочка удовлетворительная. Гипокинез задней стенки левого желудочка.

Диастолическая дисфункция левого желудочка 1 типа.

Через 36 часов от момента госпитализации Тропонин I составил 0,46 нг/мл.

В динамике состояние пациента стабильное. Гемодинамических расстройств нет. На ЭКГ зафиксирована АВ блокада 1 степени (рис. 4Б).



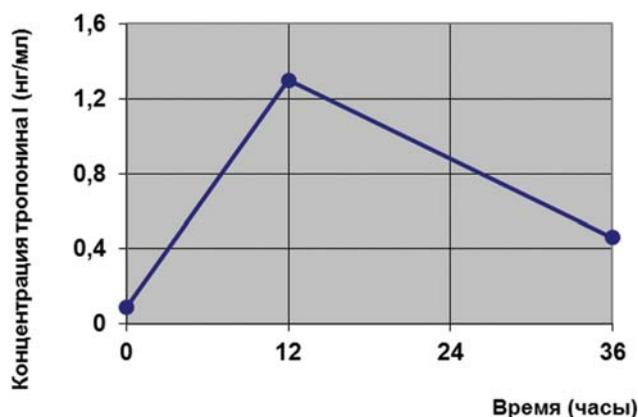
**Рисунок 4Б.** ЭКГ пациента на 5-е сутки госпитализации. Восстановление синусового ритма. АВ блокада I степени, формирование отрицательного зубца T в aVL, снижение вольтажа T в отведениях V5-V6.

На основании клинических данных и результатов проведённого исследования: динамика ЭКГ, выявленных изменений при ЭхоКГ исследовании — гипокинез в области задней стенки левого желудочка и многососудистом поражении коронарных артерий сердца, а также динамики уровня тропонина (рис. 5) сформулирован следующий диагноз:

**Основной:** ИБС: Атеросклероз коронарных артерий. Многососудистое поражение (диагностическая КАГ от 04.12.2015). Стенокардия напряжения II функционального класса. Диффузный кардиосклероз, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий.

**Осложнения:** пароксизм фибрилляции предсердий (тахисистолический вариант) с эпизодами желудочковой тахикардии от 04.12.2015 (купирован) с развитием инфаркта миокарда без подъема ST второго типа в заднебоковой стенке левого желудочка от 04.12.2015г. AV блокада 1 степени.

**Фон:** Артериальная гипертензия III степени, 3 стадии, риск 4 очень высокий.



**Рисунок 5.** Динамика кардиоспецифических ферментов в плазме крови пациента X.

## Обсуждение

По нашему мнению, в данном клиническом случае ишемия миокарда, приведшая к развитию некроза кардиомиоцитов, возникла в результате совместного воздействия нескольких факторов. Во-первых, многососудистое атеросклеротическое поражение коронарных артерий, которое клинически проявлялось стабильной стенокардией. Пациент мог переносить обычные физические нагрузки, однако большие нагрузки ограничивались болевым синдромом. Во-вторых, нарушение ритма, возникшее у пациента, а именно фибрилляция предсердий с эпизодами желудочковой тахикардии, привело к острому значительному снижению коронарного кровотока. В-третьих, затяжной характер пароксизма фибрилляции предсердий. Если раньше пароксизмы у пациента купировались в течение 5-10 минут, то последний пароксизм длился дольше и уже через 30 минут от момента его возникновения появились клинические признаки ишемии миокарда (боли за грудиной и одышка). В-четвертых, пациент никакого лечения до момента госпитализации не получал, хотя о наличии стенокардии напряжения и пароксизмальной форме фибрилляции предсердий было известно. Отсутствие адекватного лечения привело к пароксизму фибрилляции предсердий и дальнейшему развитию инфаркта миокарда.

Таким образом, мы полагаем, что причиной некроза кардиомиоцитов у данного пациента явился не атеротромбоз коронарной артерии, а общее резкое и длительное снижение доставки кислорода при нарастании общей потребности миокарда в нем на фоне затянувшегося пароксизма фибрилляции предсердий и коронарного атеросклероза. С учетом выше приведенных данных представленный клинический случай правомерно квалифицировать как инфаркт миокарда 2 типа, являющийся фактически осложнением затянувшегося пароксизма тахисистолической формы фибрилляции предсердий. В данной клинической ситуации осложнение (пароксизм фибрилляции предсердий) основного заболевания (атеросклеротический кардиосклероз) явилось фоном для развития другого осложнения (инфаркт миокарда 2 типа), представляющего новое качество болезни с особенностями патогенетических механизмов развития, клинико-лабораторных признаков, терапевтического подхода, прогноза и т.д. В связи с этим при конструкции диагноза у данного пациента инфаркт миокарда 2 типа правомерно занимает место в рубрике «Осложнения». Это, в свою очередь, позволит оптимизировать статистический учет и оценивать реальную частоту и заболеваемость инфаркта миокарда.

Спустя полтора месяца пациенту X в ГКБ им. С.С. Юдина г. Москвы в плановом порядке было выполнено АКШ.

## Заключение

Несмотря на то, что клиническая характеристика пациентов с ИМ первого и второго типов, течение и прогноз заболеваний различаются, нет общепринятых критериев диагноза ИМ 2 типа. Данный диагноз устанавливается на основании лишь III Универсального определения ИМ. При этом его трактовка касательно ИМ 2 типа у различных исследователей неоднородна. Если рассматривать ИМ 2 типа как острое заболевание, возникшее на фоне длительно прогрессирующей хронической патологии (такой, как тяжелая анемия, ХСН, ХБП и др.), то возникает вопрос, не следует ли рассматривать ИМ в данном случае как осложнение указанных заболеваний, а не как самостоятельное первичное заболевание в рамках ИБС? Кроме того, в настоящее время отсутствуют практические рекомендации по тактике ведения пациентов ИМ 2 типа, не установлены показания к экстренному ЧКВ и ранней реваскуляризации миокарда, а также лекарственной терапии этой группы пациентов. Используемые в настоящее время стандарты и рекомендации по лечению пациентов с инфарктом миокарда нельзя полностью экстраполировать на лечение пациентов ИМ 2 типа, учитывая патогенетические механизмы его развития. Несмотря на то, что большинство исследователей заявляют о клинических особенностях течения данного типа ИМ и о его неблагоприятном даже краткосрочном прогнозе, до сих пор отсутствует доказательная база о необходимости модификации стандартов лечения ИМ 2 типа. Следует отметить, что в настоящее время нет конкретных рекомендаций по применению иАПФ,  $\beta$ -блокаторов, блокаторов кальциевых каналов, статинов, нитратов у данной группы больных. Нет данных о безопасности применения антикоагулянтов и антиагрегантов [7]. Именно исходя из интересов пациента необходимо дальнейшее изучение феномена ИМ 2 типа, исследование влияния лечения на течение и прогноз заболевания, совершенствование диагностических критериев данного типа инфаркта миокарда.

Ⓐ

## Список литературы:

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Third universal definition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2012; 60:1581–98
2. Schofer N, Hamm C, Katus HA et al. Kommentar zur dritten allgemeinen Definition des Myokardinfarktes der gemeinschaftlichen ESC/ ACCF/AHA/WHF Task Force. Kardiologie (2014) 8:65–71.
3. Joseph S, Alpert JS et al. Diagnostic and Therapeutic Implications of Type 2 Myocardial Infarction: Review and Commentary. American Journal of Medicine (2014) 127, 105–108
4. P O Collinson Type 2 Myocardial Infarction. Heart (2015); 101(2):89–90.
5. Baron T. et al. Type 2 myocardial infarction in clinical practice. Heart (2015); 101:101–106.
6. Третье Универсальное определение Инфаркта миокарда. Российский кардиологический журнал 2013 2 (100) приложение 1. Интернет ресурс [http://www.scardio.ru/content/Guidelines/Rek\\_infarct\\_2013.pdf](http://www.scardio.ru/content/Guidelines/Rek_infarct_2013.pdf)
7. Yader S. et al. Supply/Demand Type 2 Myocardial Infarction. JACC Vol. 63, No. 20, 2014 2079–87.
8. Melberg T, Burman R, Dickstein K. The impact of the 2007 ESC/ACCF/AHA/WHF Universal definition on the incidence and classification of acute myocardial infarction: A retrospective cohort study. Int J Cardiol 2010; 139:228–33.
9. Javed U, Aftab W, Ambrose JA, et al. Frequency of elevated troponin I and diagnosis of acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2009; 104:9–13.
10. Saaby L, Poulsen TS, Hosbond S, et al. Classification of myocardial infarction: frequency and features of type 2 myocardial infarction. Am J Med 2013; 126:789–97.
11. Gonzalez MA, Eilen DJ, Marzouq RA, et al.; Multidisciplinary Atherosclerosis Prevention Program. The universal classification is an independent predictor of long-term outcomes in acute myocardial infarction. Cardiovasc Revasc Med 2011; 12:35–40.
12. Kanderian AS, Francis GS. Cardiac troponins and chronic kidney disease. Kidney Int 2006; 69:1112–4. 62.
13. Wang AY, Lai KN. Use of cardiac biomarkers in end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol 2008; 19:1643–52
14. Januzzi JL Jr, Filippatos G, Nieminen M et al Troponin elevation in patients with heart failure: on behalf of the third Universal Definition of Myocardial Infarction Global Task Force: Heart Failure Section. Eur Heart J. 2012; 33(18):2265–71.
15. Nagarajan V, Hernandez AV, Tang WH. Prognostic value of cardiac troponin in chronic stable heart failure: a systematic review. Heart. 2012; 98(24):1778–86
16. Rubin J, Matsushita K, Ballantyne CM, Hoogeveen R, Coresh J, Selvin E. Chronic hyperglycemia and subclinical myocardial injury. J Am Coll Cardiol. 2012; 59(5):484–489.
17. Jaffe AS. Chasing troponin: how low can you go if you can see the rise? J Am Coll Cardiol 2006; 48; 1763–1764
18. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task force for the Redefinition of Myocardial infarction. Universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2007; 28; 2525–2538.
19. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease. J Am Coll Cardiol 2006; 48:1–11.
20. White HD. Pathobiology of troponin elevation. J Am Coll Cardiol 2011; 27:2406–2408.
21. Masson S, Latini R, Mureddu GF et al. High-sensitivity cardiac troponin T for detection of subtle abnormalities of cardiac phenotype in a general population of elderly individuals. J Intern Med. 2013; 273(3):306–17
22. Yader S., Sarah E. et al. Cardiac troponin changes to distinguish type 1 and type 2 myocardial infarction and 180-day mortality risk. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care 06/2014; 3(4)
23. Bertrand ME, LaBlanche JM, Tilmant PY, et al. Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. Circulation 1982; 65:1299–306.
24. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. Circulation 2000; 101:948–54. 28.
25. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C et al. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study on women with chest pain and normal angiograms. Circulation 2004; 109:2518–23.
26. Ambrose JA, Loures-Vale A, Javed U, et al. Angiographic correlates in Type 1 and 2 MI by the universal definition. JACC Cardiovasc Imaging 2012; 5:463–4.

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

**Я.М. Вахрушев, А.А. Лебедев\***

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

# КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА С СОПУТСТВУЮЩИМ ДУОДЕНОСТАЗОМ

**Ya.M. Vahrushev, A.A. Lebedev\***

SBED HPE «Izhevsk state medical academy», department of propedevtic internal diseases with course nursing speciality  
Izhevsk, Russia

## CLINICAL AND FUNCTIONAL FEATURES IN COURSE CHRONIC PANCREATITIS WITH ACCOMPANYING DUODENOSTASIS

### Резюме

**Цель исследования.** Изучить особенности клинического течения и функционального состояния поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом с сопутствующим дуоденостазом.

**Материалы и методы.** Обследовано 85 больных хроническим панкреатитом с сопутствующим дуоденостазом (группа наблюдения) и 56 больных изолированным хроническим панкреатитом (группа сравнения). При обследовании больных использованы, наряду с общеклиническими данными, результаты исследования экзокринной функции поджелудочной железы (эластаза-1 в кале, альфа-амилаза и липаза крови) и эндокринной её функции (инсулин и С-пептид). Проведено исследование регуляторных гормональных факторов — гастрин и соматотропин. В верификации дуоденостаза использованы данные рентгеновского и эндоскопического исследования, внутритросветной манометрии.

**Результаты.** В группе наблюдения упорный болевой синдром присутствовал у 93% пациентов (у больных с изолированным панкреатитом в 57,1% случаев) и в большей степени были выражены копрологические синдромы (креаторея у 82,14% больных, амилорея у 82,29% больных, стеаторея у 87,5% больных). В группе наблюдения достоверно чаще диагностировалась гиперперистальтика (88% больных против 9,4% в группе сравнения) и гипертонус двенадцатиперстной кишки (22% больных против 0,0% в группе сравнения). У больных группы наблюдения чаще наблюдался феномен «манной крупы» (31,9% больных против 5% в группе сравнения). При хроническом панкреатите с сопутствующим дуоденостазом снижается уровень С-пептида и повышается секреция инсулина, соматотропина и гастрин.

**Заключение.** Показано, что хронический панкреатит с сопутствующим дуоденостазом в сравнении с изолированным панкреатитом по данным комплексных клинико-функциональных исследований приобретает более тяжелое течение.

**Ключевые слова:** дуоденостаз, хронический панкреатит, инсулин, соматостатин, гастрин, С-пептид.

### Abstracts

**The aim.** Research the clinical features, functional state of duodenum among patients with chronic pancreatitis and accompanying duodenostasis.

**Materials and methods.** The clinical course of chronic pancreatitis with accompanying duodenostasis (85 cases) and isolated chronic pancreatitis (56 cases) has been studied. Along with the general clinical data the study includes the results of exocrine pancreatic function examination (fecal elastase-1, blood alpha amylase and lipase) and its endocrine function (insulin and C-peptide). Regulating hormonal factors (gastrin and somatotropin) have been studied. Was used results of rentgenology and endoscopic examinations, intraduodenal manometry results in verification of duodenostasis.

**Results.** In the observation group resistant pain syndrome was revealed in 93% cases (at patient with isolated pancreatitis in 57% cases) and in more degree was expressed coprological syndromes (amilorhea in 82,29% cases, creatorhea in 82,14% cases, steatorhea in 87,5% cases). In the observation group were significantly more diagnosed hyperperistaltic (in 88% cases of observation group and in 9,4% cases of the comparison group) and duodenal hypertension (in 22% cases of observation group and in 0.0% cases of the comparison group). The phenomenon of «semolina» was reveals more often in observation group (in 31,9% cases of observation group and in 5% cases of the comparison group).

\* Контакты E-mail: aalebedev86@mail.ru. Телефон: (912)468-00-98.

Among patients with chronic pancreatitis and accompanying duodenostasis decrease the level of C-peptid and increase secretion of insulin, somatotropin and gastrin.

**Conclusion.** It reveals that according to the comprehensive clinical and functional investigation chronic pancreatitis with accompanying duodenostasis gets a more severe course in comparison with isolated pancreatitis.

**Key words:** *chronic pancreatitis, duodenostasis, C-peptide, somatotropine, insulin, gastrin.*

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-42-45

ДГРЖ — дуоденогастральный желчный рефлюкс, ДПК — двенадцатиперстная кишка, ИФА — иммуноферментный анализ, НОГР — научное общество гастроэнтерологов России, ПЖ — поджелудочная железа, СТГ — соматотропный гормон, ФГДС — фиброгастроудоденоскопия, ХДН — хроническая дуоденальная недостаточность, ХП — хронический панкреатит

Известно, что хроническая дуоденальная недостаточность (ХДН) постепенно вовлекает в болезненный процесс органы, функционально связанные с двенадцатиперстной кишкой (ДПК) независимо от того, является ли дуоденальный стаз самостоятельным или сопутствующим заболеванием [4]. Поражение других органов пищеварения при ХДН связывают общностью их нейрогормональной регуляции и забросом застойного дуоденального содержимого в желудок, билиарный тракт и панкреатический проток. Тем не менее, не уделяется должного внимания роли ДПК в развитии, возникновении обострений и течении заболеваний органов пищеварения.

Целью работы является изучение особенностей клинического течения и показателей функционального состояния поджелудочной железы (ПЖ) у больных хроническим панкреатитом (ХП) с сопутствующим дуоденостазом.

## Материал и методы исследования

Обследованы 56 больных с ХП (группа сравнения) и 85 больных ХП с сопутствующим дуоденостазом (группа наблюдения). Верификация диагноза проводилась согласно рекомендациям Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) по диагностике и лечению ХП (2011). Оценка внешнесекреторной функции ПЖ производилась с использованием анамнестических данных, результатов стандартного копрологического исследования и измерения активности эластазы-1 в кале. Уровень альфа-амилазы, диастазы и липазы определяли колориметрическим методом. Оценку инкреторной функции поджелудочной железы проводили по количеству инсулина и С-пептида периферической крови. Для определения С-пептида использована иммуноферментная тест-система EIA-1293. Инсулин определяли с помощью иммуноферментной тест-системы EIA-2935. Проведено исследование соматотропного гормона (СТГ) и гастрин в крови. СТГ определяли при помощи тест системы DRG® EIA-1787. Определение гастрин в периферической крови осуществлялось с помощью тест-системы GASTRIN-17 ADVANCED методом ИФА. Определение дуоденостаза осуществ-

лялось по данным рентгеновского и эндоскопического исследования желудка и двенадцатиперстной кишки, внутрипросветной дуоденоманометрии по Вальдману. Для исследования тонуса и перистальтики двенадцатиперстной кишки применялась методика периферической электрогастрографии с использованием стандартного хлебного завтрака. Всем обследованным проводилась эндоскопическая визуализация желудка и ДПК — фиброгастроудоденоскопия (ФГДС).

Критериями исключения из исследования являлись: детский возраст, беременность, острые конкурирующие заболевания, нежелание пациента участвовать в исследовании. Контрольную группу составили практически здоровые лица в возрасте от 18 до 58 лет.

Обследование больных проводилось на основе информированного добровольного согласия больного согласно приказу № 390н Минздравсоцразвития РФ от 23 апреля 2012 г. (зарегистрирован Минюстом РФ 5 мая 2012 г. Под № 24082), с соблюдением этических принципов.

Статистическая обработка полученных данных производилась на персональном компьютере Acer Aspire 7520G с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel версия XP Professional. Математический анализ включал традиционные методики вычисления относительных (Р) и средних величин (М) с определением их ошибок ( $\pm m$ ). Достоверность данных оценивали по параметрическому критерию Стьюдента при нормальном распределении выборки. Разница считается достоверной при  $P < 0,05$ . Для оценки достоверности разности интенсивности болевого синдрома и сопоставимости исследуемых групп использовался критерий согласия Пирсона  $\chi^2$ .

## Результаты исследований и обсуждение

Средний возраст больных в группе наблюдения составил  $55,3 \pm 2,41$  лет, в группе сравнения —  $54,41 \pm 4,53$  года. Мужчин было 37 (26%), женщин — 104 (74%). Средняя длительность заболевания составила в группе наблюдения  $12,65 \pm 2,28$  лет, в группе

сравнения —  $12,42 \pm 2,58$  лет. Группы сопоставимы по полу ( $\chi^2=0,014$ ;  $n=2$ ;  $\alpha=0,91$ ), возрасту ( $\chi^2=16,04$ ;  $n=29$ ;  $\alpha=0,975$ ), длительности заболевания на момент обследования ( $\chi^2=16,47$ ;  $n=25$ ;  $\alpha=0,89$ ).

Болевой синдром отметили 93% больных ХП с сопутствующим дуоденостазом и лишь 57,1% больных с изолированным панкреатитом (табл. 1).

При ХП с сопутствующим дуоденостазом интенсивность болевого синдрома была достоверно выше, чем в группе сравнения ( $\chi^2=9,78$ ;  $n=2$ ,  $p<0,01$ ). Судя по данным таблицы, больных группы наблюдения беспокоят такие диспепсические симптомы как тошнота, рвота, отрыжка воздухом, что можно объяснить повышенным внутридуоденальным давлением, горечь во рту (возможно, из-за заброса внутридуоденального содержимого в большой дуоденаль-

ный сосок и формированием билиарной гипертензии). Большинство пациентов группы наблюдения предъявляли жалобы на поносы, что мы связываем, как показано ниже, с недостаточностью экскреторной функции поджелудочной железы.

При общем осмотре нормостеническая конституция установлена у 78% больных группы наблюдения, повышенное питание — у 26%, в группе сравнения 81% и 32% соответственно. Болезненность в зоне Шоффара наблюдалась у 100% пациентов группы наблюдения, в то время как в группе сравнения — у 81% пациентов. Зона Шоффара — проекция не только головки поджелудочной железы на переднюю брюшную стенку, но и нисходящей части ДПК [4]. Надавливание на нисходящую часть ДПК еще больше повышает давление при II стадии в ДПК, а гиперстимуляция барорецепторов ДПК ведет к появлению болевых ощущений.

У больных группы наблюдения при периферической электроэнтерографии, достоверно чаще диагностировалась гиперперистальтика и гипертонус ДПК как до пробного завтрака (38,32% — гиперперистальтика и 29,02% — гипертонус против 9,4% и 0,0% соответственно в группе сравнения), так и после него (88% — гиперперистальтика и 22% — гипертонус в группе наблюдения), 7% и 0,9% соответственно в группе сравнения. По результатам ФГДС феномен «манной крупы» (гиперлимфангиоэктазия в двенадцатиперстной кишке) наблюдался в 31,9% случаев, тогда как в группе сравнения — 5%, дуоденогастральный желчный рефлюкс (ДГЖР) — у 36,1% больных, в то время как в группе сравнения — 72,3%.

Как показано в табл. 2, у больных группы наблюдения констатированы тенденция к повышению альфа-амилазы и достоверное увеличение диастазы

Таблица 1. Данные клинических исследований

Показатели	Группа наблюдения		Группа сравнения	
	Абс. число	%	Абс. Число	%
<b>Интенсивность болевого синдрома:</b>				
Выраженная	58	68,23%	16	28,57%
Умеренная	21	24,71%	16	28,57%
Отсутствие боли	6	7,06%	24	42,86%
<b>Тошнота</b>	25	29,41%	0	
<b>Рвота</b>	19	22,35%	0	
<b>Отрыжка воздухом</b>	83	97,65%	37	66,07%
<b>Горечь во рту</b>	38	44,71%	8	14,28%
<b>Урчание в животе</b>	9	10,58%	0	
<b>Вздутие живота</b>	35	41,18%	16	28,57%
<b>Поносы</b>	57	67,06%	1	1,78%

Таблица 2. Активность панкреатических энзимов в крови и моче

Показатели	Группа наблюдения n=85	Группа сравнения n=56	Контрольная группа n=44
Альфа-амилаза крови, ЕД/л	61,6±7,24	47,0±3,9	44,44±4,96
Диастаза, ЕД/л	398,3±16,4* **	76,0±7,28	48,26±4,87
Липаза крови, ЕД/л	46,3±6,73* **	13,89±3,71	12,17±4,04

Примечание: \* — достоверные изменения у больных по отношению к контрольной группе; \*\* — достоверные изменения в группе наблюдения по отношению к группе сравнения; n — число наблюдений.

Таблица 3. Результаты исследования гормонов

Показатели	Группа наблюдения n=85	Группа сравнения n=56	Группа контроля n=44
Гастрин, пкмоль/л	2,03±0,05*	1,8±0,22	1,7±0,11
СТГ, нг/мл	1,45±0,06* **	1,02±0,08 *	0,8±0,03
С-пептид, нг/мл	0,64±0,03*	0,73±0,15*	2,2±0,03
Инсулин, мкМЕ/мл	8,02±0,08*	7,87±0,07*	7,01±0,07

Примечание: \* — достоверные изменения у больных по отношению к контрольной группе; \*\* — достоверные изменения в группе наблюдения по отношению к группе сравнения; n — число наблюдений.

и липазы как в отношении группы сравнения, так и в отношении контрольной группы. По литературным данным, особенно патогмонично повышение уровня липазы крови, что является симптомом дебюта острого панкреатита, либо обострения ХП [Калинин А.В., Логинов А.Ф., Хазанов А.И., 2013].

По результатам исследования кала у больных группы наблюдения обнаружены копрологические синдромы — амилорея (у 82,29%), стеаторея (у 87,5%) и креаторея (у 82,14%), а у больных группы сравнения в меньшей степени выраженности наблюдались только креаторея и стеаторея (у 54,12% и 57,65% соответственно). Снижение уровня эластазы-1 в кале отмечено у 95,29% больных групп наблюдения и у 94,64% — группы сравнения. Наши данные согласуются с ранее выполненными исследованиями, что при нарушении моторики ДПК и дисфункции функционально связанных с ней органов, нарушается расщепление и всасывание всех нутриентов [10].

По данным табл. 3 у пациентов группы наблюдения уровень СТГ и гастрин был достоверно выше показателей контрольной группы. Уровень С-пептида был достоверно ниже, а содержание инсулина — установлено повышение по отношению контрольной группе.

В группе сравнения уровни гастрин, С-пептида и инсулина достоверно не отличались от показателей группы наблюдения, а уровень СТГ был достоверно ниже, чем в группе наблюдения. Принято рассматривать СТГ как контринсулярный гормон, в то же время известно, что высокий уровень СТГ способствует повышению секреции инсулина [5]. Повышенный уровень гастрин можно объяснить приемом большинством больных омепразола или других ингибиторов протонной помпы в течение длительного времени. Увеличение содержания инсулина в крови можно связать с развитием инсулинорезистентности тканей, а также «поломкой» обратной связи инсулина с СТГ и гастрином за счет наличия длительно текущего воспаления ткани ПЖ. Остается неясным механизм снижения уровня С-пептида при увеличении уровня инсулина в периферической крови.

Таким образом, в группах больных, сопоставимых по полу, возрасту и продолжительности течения заболевания, у лиц группы наблюдения заболевание протекает в целом тяжелее и, следовательно, дуоденостаз утяжеляет течение ХП. При длительно текущем взаимообусловленном воспалительном процессе между ПЖ и ДПК образуются спайки, что ведет к деформации просвета ДПК, а впоследствии к повышению внутридуоденального давления [9].

## Выводы

1. ХП с сопутствующим дуоденостазом приобретает более тяжелое течение и протекает с упорным болевым синдромом и выраженными диспепсическими явлениями. В обеих группах больных выявляется снижение эластазы-1 в кале, однако в группе наблюдения в большей степени были выражены копрологические синдромы (креаторея, стеаторея, амилорея).
2. При ХП с сопутствующим дуоденостазом характерным является гиперперистальтика и гипертонус ДПК и феномен «манной крупы», а при изолированном ХП — ДГЖР.
3. В обеих группах больных был снижен уровень С-пептида, в большей мере в группе наблюдения, на фоне повышения секреции инсулина и СТГ. У больных ХП с сопутствующим дуоденостазом повышается секреция гастрин, являющимся важным регуляторным фактором функционального состояния ДПК.
4. Установленные особенности течения ХП с сопутствующим дуоденостазом являются обоснованием комплексной терапии больных, включающей, в том числе, коррекцию ХДН.

А

## Список литературы:

1. Калинин А.В., Логинов А.Ф., Хазанов А.И. "Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение"- 3-е изд., перераб. и доп. — М.: МЕДпресс-информ, 2013. — 848 с.: ил.
2. Коротко Г.Ф. Физиология органов системы пищеварения. 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2003. — 656 с.
3. Маев И.В., Самсонов А.А. Хронический дуоденит (Алгоритм диагностики и лечебной тактики) / Пособие для врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов: Учебное пособие. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ и СР РФ, 2007. 80 с.
4. Мирзаев А. П. Дуоденальный стаз. — М., 1976, 176 с.
5. Харрисон Т.Р., Браунвальд Е. Внутренние болезни, М. «Медицина», 1992 — 3101 с.
6. Mattew J Di Magno, Eugene Di Magno. Chronic pancreatitis. Curr Opin Gastroenterol. 2011 № 27:452-459.
7. Miniraj T., Aslanyan J. Chronic pancreatitis: metanalysis and new resources. Part 1, 2014. P530-550Ch., Farrel.
8. Steer ML, Waxman I, Freedman S. Chronic pancreatitis. N Engl J Med. 1995 Jun 1; 332(22):1482-90.
9. Warshaw A.L., Banks P.A., Fernandez del Costilio C. (1998) "AGA Technical review : treatment of pain in chronic pancreatitis" /gastroenterology 115(3).
10. Witt H, Apte MV, Keim V, Wilson JS. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. Gastroenterology 2007; 132: 1557-73.

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

**М.Ю. Маржохова\***, **М.М. Нагоева**, **М.М. Афашагова**,  
**А.Р. Маржохова**, **А.А. Шаова**

Кабардино-Балкарский Государственный университет им. Х.М. Бербекова, кафедра инфекционных болезней,  
г. Нальчик, Россия

## ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ИНТОКСИКАЦИИ И ПРОГНОЗ ПО УРОВНЮ ИНТЕГРАЛЬНОГО ИНДЕКСА ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ НЕКОТОРЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

**M.Y. Marzhokhova\***, **M.M. Nagoeva**, **M.M. Afashagova**, **A.R. Marzhokhova**, **A.A. Shaova**

Kabardino-Balkarian State University, Nalchik, Russia

## ASSESSMENT OF THE DEGREE OF INTOXICATION AND THE FORECAST LEVEL OF THE INTEGRAL INDEX OF INTOXICATION UNDER CERTAIN INFECTIOUS DISEASES

### Резюме

Целью исследования явилось изучение показателей синдрома эндогенной интоксикации у больных с рожей и герпетической инфекцией, которые можно использовать для прогноза рецидивов при этих заболеваниях.

Исходя из поставленной цели было обследовано 54 больных с первичной, эритематозной формой рожи различной локализации, и 42 больных с локализованной формой герпетической инфекции в динамике этих заболеваний.

Определяли уровень веществ низкой и средней молекулярной массы (ВН и СММ), олигопептидов, а также Интегральный индекс интоксикации по методу М.Я. Малаховой (1994) и Lowry (1991). Для оценки значения Интегрального индекса интоксикации в прогнозировании рецидивов было подсчитано отношение шансов.

Была обнаружена зависимость изученных показателей от периодов заболевания и полноты выздоровления.

Измерение уровня ВН и СММ и олигопептидов позволяет вычислять Интегральный индекс интоксикации, который можно использовать в качестве прогностического критерия рецидивирования как рожи, так и герпетической инфекции.

**Ключевые слова:** синдром эндогенной интоксикации, рожа, герпетическая инфекция, интегральный индекс интоксикации, прогноз рецидивов.

### Abstract

The Purpose of this research was to study indicators syndrome of endogenous intoxication in patients with erysipelas and herpes infection that can be used to predict relapse in these diseases.

Based on the goal were examined in 54 patients with primary, erythematous form of erysipelas of different localization and 42 patients with the localized form of herpes infection in the dynamics of these diseases.

Determined the level of substances of low and medium molecular weight (HV and SMM), and oligopeptides, as well as the Integral index of intoxication by the method of M. I. Malakhov (1994) and Lowry (1991). To assess the value of the Integral index of intoxication in the prediction of relapses were calculated odds ratio.

Revealed the dependence of studied parameters of disease and completeness of recovery.

Level measurement HV and SMM and oligopeptides allows us to calculate the Integral index of intoxication, which can be used as a prognostic criterion of recurrence as erysipelas, and herpes infection.

**Keywords:** endogenous intoxication syndrome, erysipelas, herpetic infection, the integral index of intoxication, the prognosis of relapses.

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-46-50

OR — отношение шансов, ВН — вещества низкой молекулярной массы, ИИ — индекс интоксикации, ОП — олигопептиды, СММ — вещества средней молекулярной массы

\* Контакты E-mail: madina010@list.ru. Телефон: (8662) 42-03-42

Одним из приоритетных направлений научных исследований на современном этапе развития представлений о патогенезе инфекционных заболеваний является расшифровка патогенетических аспектов синдрома интоксикации, как универсального синдрома комплекса, выраженность которого часто выступает критерием тяжести процесса и определяет его исход. Эндогенная интоксикация, как звено общего синдрома интоксикации, является одновременно и составным компонентом общего синдрома воспалительного ответа [9, 11].

Общепринятым маркером эндогенной интоксикации, позволяющим оценивать тяжесть и прогноз заболевания и эффективность проводимого лечения, является уровень низко- и среднемолекулярных белков (веществ низкой и средней молекулярной массы (ВН и СММ)), а также их белковой составляющей — олигопептидов (ОП). К числу ВН и СММ и ОП относят эндогенные компоненты, молекулярная масса которых составляла 500-2000 дальтон. Величина ВН и СММ и ОП в различных средах организма (плазма крови, эритроциты, моча) измеряется на спектрофотометре [4-7].

С целью более полной оценки выраженности эндогенной интоксикации был введен интегральный индекс интоксикации (ИИ). ИИ равен сумме произведения ВН и СММ и ОП плазмы крови и произведения ВН и СММ и ОП эритроцитов [3, 8, 10].

Целью работы явилось изучение динамики показателей эндогенной интоксикации в биологических жидкостях организма, а также оценка прогностического значения интегрального индекса интоксикации (ИИ) у больных с такими распространенными инфекционными заболеваниями, как рожа и герпетическая инфекция в зависимости от периода и степени тяжести заболевания. Было интересно изучить показатели синдрома интоксикации при инфекционных заболеваниях как бактериальной, так и вирусной этиологии, склонных к рецидивированию, чем и был обусловлен выбор рожи и герпеса.

## Материалы и методы

Исходя из поставленной цели, было обследовано 54 больных с первичной, эритематозной формой рожи различной локализации и 42 больных с локализованной формой герпетической инфекции.

Данное исследование проходило этическую экспертизу и все пациенты, включенные в исследование, подписывали информированное согласие.

В работе использовались современные, апробированные методы исследования: проводилось определение уровня веществ низкой и средней молекулярной массы (ВН и СММ) и олигопептидов (ОП) в плазме

крови, эритроцитах и моче по методу М.Я. Малаховой (1994) [6, 7] в модификации О.Л. Гребневой с соавт. (2006) [1] и Lowty (1994) [12].

В соответствии с методиками при определении ВН и СММ и ОП для осаждения крупных молекул использовали 15% раствор трихлоруксусной кислоты. Замеры оптической плотности супернатанта производили на спектрофотометре СФ-46, измеряя длины волн в диапазоне от 238 до 302 нм. Для определения ОП использовали готовые реактивы Фолина-Чокальтеу и калибровочные графики. При этом измерение поглощения проводили при длине волны 750-760 нм в кювете с длиной оптического пути 5 мм.

Статистический анализ проводился при помощи программ MS Office Excel и «Statistica 6.0». При применении пакета прикладных программ «Statistica» в первую очередь определялся характер распределения переменных с использованием критерия Шапиро-Уилкса: нормальному распределению соответствовало —  $p > 0,05$ .

Данные в работе представлены в случае нормального распределения в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего значения ( $\bar{X} \pm m$ ), а также стандартного отклонения ( $\pm S$ ). Для параметрических переменных статистическая значимость различий вычислялась с использованием Т-критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок.

У части больных проводили расчет отношения шансов. Отношение шансов (OR, odds ratio) — это широко используемый статистический показатель, позволяющий сравнивать частоту воздействия факторов риска в эпидемиологических исследованиях, характеризует сравнение влияния данного фактора риска на две группы лиц.

Обследования проводили в периодах разгара (при поступлении в стационар), угасания клинических симптомов (на 4-5 день пребывания в стационаре), ранней (перед выпиской) и у части больных — поздней (через месяц после выписки) реконвалесценции. Полученные показатели у больных рожей и герпесом сравнивали с одной (контрольной) группой здоровых людей. В контрольную группу входили 43 здоровых человека (студенты и доноры станции переливания крови), сопоставимых с опытными по полу и возрасту. У части больных вычислялась величина интегрального ИИ и оценивалось его прогностическое значение в развитии ранних рецидивов.

## Результаты исследования

В ходе проведенных исследований у обследованных больных по отношению к здоровым в периоде раз-

гара заболевания во всех исследуемых жидкостях организма было обнаружено максимальное повышение уровня ВН и СММ. Так, уровень ВН и СММ при герпесе в плазме в среднем в 1,7 — 1,8, в эритроцитах в 1,3, а в моче — в 1,7 раз был выше соответствующих норм; у больных рожей в плазме в 1,9, в эритроцитах в 1,4, а в моче — в 1,7 раза (табл. 1). У незначительного количества больных исследуемые показатели оказались близки к норме. Во всех наблюдавшихся случаях прослеживалась прямая связь между увеличением уровня ВН и СММ и ухудшением состояния больных.

В период угасания клинических симптомов, параллельно улучшению общего состояния эти показатели снижались, но оставались достоверно повышенными по сравнению со здоровыми. В периоде ранней реконвалесценции при герпетической инфекции концентрация ВН и СММ во всех средах возвращалась к норме и не отличалась от показателей у здоровых и у большего числа больных, однако у части больных с тяжелым течением нормализации этого показателя в плазме крови и моче не происходило. При роже в плазме крови и моче в этом периоде уровень ВН и СММ оставался в среднем достоверно выше, чем

**Таблица 1.** Уровень веществ низкой и средней молекулярной массы (усл.ед.) в плазме крови, эритроцитах и моче у больных инфекционными заболеваниями

Группа обследов.	Период иссл.	n	Исследуемая среда					
			Плазма крови		Эритроциты		Моча	
			$\bar{X} \pm m$	P, P <sub>1</sub>	$\bar{X} \pm m$	P, P <sub>1</sub>	$\bar{X} \pm m$	P, P <sub>1</sub>
<b>К (здоровые)</b>		43	9,6±0,39	-	19,1±0,3	-	30,1±0,3	-
<b>Больные герпесом</b>	I	42	16,8±0,42	<0,001	25,7±0,22	<0,001	52,9±0,43	<0,001
	II	38	14,5±0,28	<0,001 <0,001	24,0±0,13	<0,001 <0,001	42,6±0,38	<0,001 <0,001
	III	27	9,9±0,14	>0,05 <0,001	19,4±0,15	>0,05 <0,001	30,8±0,48	>0,05 <0,001
	IV	22	9,1±0,2	>0,05 >0,05	19,0±0,14	>0,05 >0,05	29,7±0,39	>0,05 >0,05
<b>Больные рожей</b>	I	54	18,8±0,47	<0,001	26,8±0,19	<0,001	55,1±0,43	<0,001
	II	54	14,5±0,32	<0,001 <0,001	23,6±0,17	<0,001 <0,001	45,9±0,41	<0,001 <0,001
	III	51	11,9±0,25	<0,001 <0,001	19,2±0,19	>0,05 <0,001	39,0±0,29	<0,001 <0,001
	IV	24	9,5±0,29	>0,05 <0,001	19,1±0,22	>0,05 >0,05	30,4±0,23	>0,05 <0,001

Примечание: здесь и в других таблицах периоды исследования соответствуют: I — разгару; II — угасанию клинических симптомов; III — ранней реконвалесценции; IV — поздней реконвалесценции; К — контрольная группа; P — достоверность различий по отношению к здоровым; P<sub>1</sub> — достоверность различий по отношению к предыдущему периоду

**Таблица 2.** Уровень олигопептидов (г/л) в плазме крови, эритроцитах и моче у больных инфекционными заболеваниями

Группа обследов.	Период иссл.	n	Исследуемая среда					
			Плазма крови		Эритроциты		Моча	
			$\bar{X} \pm m$	P, P <sub>1</sub>	$\bar{X} \pm m$	P, P <sub>1</sub>	$\bar{X} \pm m$	P, P <sub>1</sub>
<b>К (здоровые)</b>		43	0,32±0,001	-	0,66±0,03	-	3,9±0,12	-
<b>Больные герпесом</b>	I	42	0,59±0,007	<0,001	0,8±0,009	<0,001	7,4±0,09	<0,001
	II	38	0,51±0,005	<0,001 <0,001	0,75±0,002	<0,001 <0,001	6,3±0,11	<0,001 <0,001
	III	27	0,42±0,007	<0,001 <0,001	0,68±0,01	>0,05 <0,001	4,4±0,08	>0,05 <0,001
	IV	22	0,31±0,004	>0,05 >0,05	0,64±0,02	>0,05 >0,05	3,4±0,07	>0,05 <0,001
<b>Больные рожей</b>	I	54	0,64±0,008	<0,001	0,84±0,011	<0,001	7,2±0,1	<0,001
	II	54	0,54±0,008	<0,001 <0,001	0,78±0,009	<0,001 <0,001	6,6±0,08	<0,001 <0,001
	III	51	0,35±0,007	<0,001 <0,001	0,77±0,005	>0,05 <0,001	5,0±0,06	<0,001 <0,001
	IV	24	0,34±0,006	>0,05 <0,001	0,68±0,007	>0,05 >0,05	3,8±0,09	>0,05 <0,001

у здоровых и нормализовался в периоде поздней реконвалесценции (табл. 1).

При изучении уровня олигопептидов у больных рожей и герпесом было обнаружено максимальное повышение уровня ОП в периоде разгара заболевания во всех исследуемых жидкостях организма. Так, наблюдалось увеличение уровня изучаемого показателя у больных рожей в 2 раза, в сравнении с нормой в плазме крови, в 1,3 — в эритроцитах и в 1,8 раз в моче. При герпесе динамика ОП была аналогичной: наблюдалось увеличение уровня ОП в 1,8 раз в плазме крови, в 1,4 в эритроцитах и в 1,7 — в моче (табл. 2).

В динамике заболевания, в периоде угасания клинических симптомов, параллельно улучшению состояния больных уровень ОП снижался во всех средах, но оставался достоверно выше нормы у всех обследованных пациентов. В период ранней реконвалесценции происходило возвращение к норме изучаемого показателя во всех средах при герпесе и в эритроцитах у больных с рожей. Возвращение к норме уровня ОП у этих больных в плазме крови и моче происходило в периоде поздней реконвалесценции (табл. 2).

Имея цифры уровней ВН и СММ и олигопептидов в жидкостях организма, мы имели возможность у части больных вычислить величину Интегрального индекса интоксикации.

В результате проведенных исследований было обнаружено, что ИИ был максимально повышен в период разгара заболевания у обследованных больных ( $26,4 \pm 0,18$ ,  $<0,001$  при роже, и  $24,1 \pm 0,18$ ,  $<0,001$  при герпесе), снижался в периоде угасания, а далее у части больных возвращался к норме в периоде ранней реконвалесценции, а у части больных — нет.

Для того, чтобы оценить воздействие повышения значения ИИ у больных рожей и герпетической инфекцией в периоде ранней реконвалесценции, как фактора риска для развития последующего рецидивирования, было подсчитано отношение шансов. Больные находились под нашим наблюдением в течение 6-12 месяцев после перенесенной острой инфекции. Отношение шансов (OR) — это статистический показатель, позволяющий сравнивать частоту воздействия факторов риска в эпидемиологических исследованиях.

В таблицах 3 и 4 представлен расчет отношения шансов (OR) у больных рожей и герпесом.

Полученные данные подтверждают, что повышение уровня ИИ в периоде ранней реконвалесценции является фактором риска (или неблагоприятным прогностическим фактором) относительно развития

Таблица 3. Расчет отношения шансов (OR)

Группа больных	ИИ > N в периоде ранней ре- конв-ции	ИИ = N в периоде ранней ре- конв-ции	Всего
Группа больных рожей с развившимися рецидивами	A=12	B=6	18
Группа больных рожей без рецидивов	C=4	D=15	19
<b>Всего</b>	16	21	37

Примечание: N-нормальный показатель  
Шанс воздействия ИИ>N в периоде ранней реконв.=  $12/4=3$   
Шанс воздействия ИИ=N в периоде ранней реконв.=  $6/15=0,4$   
OR= $3/0,4=7,5$

Таблица 4. Расчет отношения шансов (OR)

Группа больных	ИИ > N в периоде ранней ре- конва- лесценции	ИИ = N в периоде ранней ре- конва- лесценции	Всего
Группа больных герпесом с развившимися рецидивами	A=10	B=4	14
Группа больных герпесом без рецидивов	C=3	D=14	17
<b>Всего</b>	13	18	29

Шанс воздействия ИИ>N в периоде ранней реконв.=  $10/5=3,3$   
Шанс воздействия ИИ=N в периоде ранней реконв.=  $4/14=0,28$   
OR= $3,3/0,28=11,8$

рецидивов, как у больных рожей, так и у больных герпетической инфекцией, т.к. полученное значение OR оказалось больше единицы.

## Обсуждение результатов

Итак, нами были обследованы больные первичной рожей и локализованной формой герпетической инфекции в динамике этих заболеваний. Изучались показатели синдрома интоксикации в биологических жидкостях организма, что позволило вычислить значения интегрального индекса интоксикации в зависимости от периодов разгара, угасания клинических симптомов, ранней и поздней реконвалесценции.

Оказалось, что при острых инфекционных заболеваниях, как бактериальной, так и вирусной этиологии в остром периоде происходит накопление токсических веществ экзогенной и эндогенной природы, являющееся толчком к развитию многих патологических процессов в организме. Высота возрастания уровня содержания ВН и СММ и олигопептидов, а также их распределение между биологическими средами организма зависит от периода заболевания. Во всех наблюдавшихся случаях прослеживалась прямая связь между увеличением уровня ВН и СММ и олигопептидов и ухудшением состояния больного.

Полученные результаты перекликаются с данными других авторов. Так, стойкое повышение концентрации ВН и СММ может являться признаком возможного неблагоприятного исхода заболевания. У больных с выраженным синдромом эндогенной интоксикации и с сохраненной функцией почек содержание ВН и СММ и ОП в моче может увеличиваться в 3-10 раз [2].

Изучение динамики интегрального ИИ у обследованных больных подтвердило, что повышение его уровня в периоде ранней реконвалесценции является фактором риска (или неблагоприятным прогностическим фактором) относительно развития рецидивов, как у больных рожей, так и у больных герпетической инфекцией.

Предложенный метод прогнозирования рецидивов рожи и герпеса легко воспроизводим в обычной клинической лаборатории, и может быть использован при работе с пациентами в условиях инфекционно-го стационара.

## Выводы:

1. Уровень ВН и СММ, а также их белковой составляющей — олигопептидов, измеряемый в крови, эритроцитах и моче, зависит от периода первичной рожи и локализованной формы герпетической инфекции и может характеризовать полноту выздоровления.

2. Измерение уровня ВН и СММ и ОП в различных жидкостях организма позволяет вычислять Интегральный индекс интоксикации, который можно использовать в качестве прогностического критерия рецидивирования как рожи, так и герпетической инфекции.

Ⓐ

## Список литературы:

1. Гребнева О.Л., Ткачук Е.А., Чубейко В.О. Способ подсчета показателя веществ низкой и средней молекулярной массы плазмы кровию 2006; 17.
2. Зубовская Е.Т., Колб В.Г. Синдром эндогенной интоксикации. Здравоохранение Белоруси. 1994; 4: 60-65.
3. Карякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2004; 3: 4-8.
4. Комаров В.Т., Савченко Р.П., Титарченко И.П., Прокаева П.Н. Диагностическое значение определения молекул средней массы при инфекционном эндокардите. Клинич. лаборат. диагностика. 2001; 8: 19-21.
5. Копытова Т.В., Добротина Н.А., Химкина Л.Н. и др. Лабораторная диагностика эндоинтоксикации при хронических дерматозах. Клинич. лаборат. диагностика. 2000; 1: 14-17.
6. Малахова М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации (сообщение второе). Эфферентная терапия. 1995; 1(2): 61-64.
7. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации: Пособие для врачей. С-Петербург, МАПО. 1995; 33 с.
8. Маржохова А.Р. Динамика интегрального и лейкоцитарного индексов интоксикации при роже. Инфекционные болезни. 2013; 11(прил. № 1 Материалы 5-го Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням (Москва, 25-27 марта, 2013): 251.
9. Маржохова М.Ю., Шаова А.А., Маржохова А.Р. Развитие эндотоксикоза при некоторых инфекционных заболеваниях и методы его коррекции. Доклады АМАН. 2013; 14(3): 77-80.
10. Медицинские лабораторные технологии//Справочник (в 2-х томах). Под ред. А.И. Карпищенко. С-Петербург, 1999: 618-647.
11. Мухамедов И.Б., Иноятова Ф.И., Арипов О.А., Холимбетов Г. Эндотоксемия при хроническом вирусном гепатите В у детей и способы ее снижения. Клинич. лаборат. диагностика. 2002; 3: 11-13.
12. Lowry O.N. et all. Protein measurement with the Folin reagent. J. Biol. Chem. 1951; 193(1): 265-275.

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

4-5 апреля 2016 г. в ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России состоялся I международный симпозиум «Значение гуманитарных наук в контексте подготовки медицинских кадров», организованный кафедрой гуманитарных наук Международного факультета. В симпозиуме приняли участие представители из разных городов России и Украины. География симпозиума была представлена:

- кафедры РНИМУ им. Н.И. Пирогова (кафедра гуманитарных наук международного факультета, и кафедра общей психологии и педагогике психолого-социального факультета),
- РГППУ г. Екатеринбург (кафедра психологии образования и профессионального развития Института психолого-педагогического образования),
- СГПУ им. А.С. Макаренко г. Сумы, Украина (кафедра педагогики высшей школы и педагогического менеджмента, и кафедра коррекционного и инклюзивного образования),
- Национальная Академия Педагогических Наук Украины, г. Киев, Украина (Институт информационных технологий и средств обучения),
- МГПУ (кафедра теории и истории педагогики института педагогики и психологии образования, и кафедра англистики и межкультурной коммуникации института иностранных языков),
- Калужский государственный университета имени К.Э. Циолковского (кафедра психологии развития и образования),
- Национальный исследовательский Томский политехнический университет,
- МГЛУ ЕАЛИ (Евразийский лингвистический институт в г. Иркутске — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный лингвистический университет), кафедра романской филологии),
- Нижневартковский государственный университет (кафедра лингвистики и перевода),
- другие ведущие российские вузы.

Участников симпозиума приветствовал проректор по научной работе д.б.н. Д.В. Ребриков. Докладчики и участники конференции обсудили важность и необходимость гуманитарных наук в процессе обучения, воспитания и образования будущих медицинских кадров и врачей. Разнообразие и глубина докладов, коснувшихся таких тем, как этическое служение врачей, антропология, биозитика, лингвистика, история медицины, вызвали оживленные дискуссии. Кроме того, делегаты обсудили вопрос гуманитарных наук в рамках модульного обучения и Болонского процесса, подчеркивая, как модульное обучение может стать способом для формирования новых приемов в преподавании гуманитарных наук в непрофильном ВУЗе, и обсудили роль национальных социально-культурных традиций, на которые глобализация может влиять как положительно, так и отрицательно.

Такой интересный многоярусный подход к вопросу гуманитарных наук, которые играют важную роль в формировании врача, вызвал у участников желание продолжать проведение такого рода мероприятий, с целью расширения сотрудничества между ВУЗами. Участниками принята резолюция о проведении второго симпозиума весной 2017 г.

**М.В. Солодун\*, С.С. Якушин**

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии, г. Рязань, Россия

# ПРЕДИКТОРЫ ДОЛГОСРОЧНОГО ПРОГНОЗА ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА: ФОКУС НА ФАРМАКОГЕНЕТИКУ

**M.V. Solodun\*, S.S. Yakushin**

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

## PREDICTORS OF LONG-TERM PROGNOSIS OF MYOCARDIAL INFARCTION: FOCUS ON THE PHARMACOKINETICS

### Резюме

**Цель исследования:** оценить влияние полиморфизма генов ACE(D/I), SLCO1B1 (Val174Ala), LIPC (C514T), CYP2C19\*2, CYP2C19\*3, ADRB1 (Ser49Gly), ADRB1 (Arg389Gly) на течение 12-месячного постинфарктного периода у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST).

**Материалы и методы.** В исследование включено 155 человек, перенесших ИМпST, в возрасте 45-75 лет. Участники исследования в течение 1 года от ИМпST принимали все рекомендованные для улучшения прогноза препараты — статины, клопидогрел в составе двойной антиагрегантной терапии, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Прогноз оценивался спустя 12 месяцев по достижению конечных точек: смерть от сердечно-сосудистых причин и повторный нефатальный инфаркт миокарда (ИМ).

**Результаты.** Носители генотипов \*1\*2 и \*1\*3 полиморфного гена CYP2C19 были в 3,27 раза больше подвержены возникновению повторного ИМ в течение 1 года по сравнению с обладателями других генотипов (ОР = 3,27 ДИ [1,03; 10,36], p=0,03). Влияния полиморфизмов ACE(D/I), SLCO1B1 (Val174Ala), LIPC (C514T), ADRB1 (Ser49Gly), ADRB1 (Arg389Gly) на вероятность развития повторного ИМ не выявлено (p>0,05). Ассоциативной связи изучаемых полиморфизмов с сердечно-сосудистой летальностью не установлено (p>0,05).

**Ключевые слова:** полиморфизм генов, фармакогенетика, прогноз после инфаркта миокарда.

### Abstract

**Aim:** to analyze the prognostic value of gene polymorphisms ACE (D/I), SLCO1B1 (Val174Ala), LIPC (C514T), CYP2C19\*2, CYP2C19\*3, ADRB1 (Ser49Gly), ADRB1 (Arg389Gly) of patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

**Materials and methods.** 155 patients with STEMI from 45 to 75 years of age were involved into the study. All patients were prescribed all recommended preparations improving prognosis (statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, beta-blockers, clopidogrel as part of dual antiplatelet therapy) from the first day of hospitalization. Prognosis was assessed by endpoints: cardiovascular mortality, nonfatal myocardial infarction throughout 12 months.

**Results.** Carriers genotypes \*1\*2 and \*1\*3 had in 3,27 times higher risk of recurrent myocardial infarction within 1 year from the STEMI (p=0,03). There was no effect of gene polymorphisms ACE (D/I), SLCO1B1 (Val174Ala), LIPC (C514T), ADRB1 (Ser49Gly), ADRB1 (Arg389Gly) on the probability of recurrent myocardial infarction (p>0,05). Associative links studied polymorphisms with the cardiovascular mortality is not installed (p> 0,05).

**Keywords:** gene polymorphism, pharmacogenetics, the prognosis after myocardial infarction.

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-51-54

БАБ — бета-адреноблокаторы, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОР — относительный риск

## Введение

В настоящее время ишемическая болезнь сердца в целом, и инфаркт миокарда (ИМ) в частности, являются значимой проблемой здравоохранения [1, 2]. Несмотря на существенный прогресс в лечении дан-

ного заболевания, смертность в течение года после ИМ сохраняется высокой. Американская ассоциация сердца свидетельствует о том, что в течение первого года после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) умирает около 5-15% больных от общего количества выписавшихся из стационара [3], а по-

\*Контакты. E-mail: mariyasolodun@mail.ru. Телефон: (920) 634-20-55

вторной ИМ в течение 6-летнего периода после индексного события имеет место у 20-35% пациентов [4]. Одной из причин неблагоприятного прогноза может оказаться генетическая устойчивость к лекарственным препаратам, связанная с полиморфизмом некоторых генов. На данный момент недостаточно изученным остается вопрос влияния полиморфизма генов, ответственных за фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных препаратов, на эффективность терапевтического действия статинов, антиагрегантов, бета-адреноблокаторов (БАБ), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), а также на отдаленный прогноз при ИМ.

**Цель исследования:** оценить влияние полиморфизма генов ACE(D/I), SLCO1B1 (Val174Ala), LIPC (C514T), CYP2C19\*2, CYP2C19\*3, ADRB1 (Ser49Gly), ADRB1 (Arg389Gly) на течение 12-месячного постинфарктного периода у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

## Материалы и методы

В открытое, проспективное, двуцентровое исследование было включено 155 пациентов, находившихся на стационарном лечении по поводу ИМпСТ.

**Критерии включения:** 1) подписание пациентом информированное согласие на участие в исследовании; 2) мужчины и женщины в возрасте 45-75 лет.

**Критерии исключения:** 1) тяжелая сопутствующая патология, имеющая самостоятельное негативное влияние на прогноз; 2) абсолютные противопоказания к назначению БАБ, ингибиторов АПФ, статинов, антиагрегантов; 3) прием лекарственных средств, способных вызвать значимые межлекарственные взаимодействия с основными группами лекарственных препаратов, применяющихся в лечении ИМ; 4) хроническая болезнь почек 3 и более высоких стадий (пациенты со скоростью клубочковой фильтрации  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>); 5) психические заболевания; 6) злоупотребление алкоголем и наркотическими средствами.

Включенные в исследование пациенты с первого дня госпитализации получали все рекомендованные препараты, улучшающие прогноз после перенесенного ИМ (статины, ингибиторы АПФ, БАБ, клопидогрел в составе двойной антиагрегантной терапии).

Генотипирование выполнено методом ПЦР с электрофоретической схемой детекции результата «SNP-ЭКСПРЕСС» (НПФ «Литех», Россия) после выделения ДНК из лейкоцитов венозной крови.

Прогноз оценивался спустя 12 месяцев по достижению конечных точек, в качестве которых выбраны смерть от сердечно-сосудистых причин и повторный нефатальный инфаркт миокарда.

Статистическая обработка материала проводилась при помощи программ MS Excel 2007, Statsoft Statistica 10.0. Правильность распределения частот генотипов определялась соответствием равновесию Харди-Вайнберга. Анализ различия частот качественных признаков в двух независимых группах проводился с использованием критерия  $\chi^2$  по Пирсону или точного критерия Фишера (при значении абсолютных частот в таблице сопряженности менее 5). Для определения связи признака с неблагоприятным исходом рассчитывался относительный риск (ОР) и его 95% доверительный интервал (ДИ).

Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Через 12 месяцев наблюдения из исследования было исключено 10 человек: 9 по причине отсутствия приверженности к терапии, 1 — в связи со смертью от не сердечно-сосудистых причин (онкологическая патология органов дыхания). Таким образом, в дальнейшем анализ включено 145 пациентов, из них 106 мужчин (73,1%) и 39 женщин (26,9%). Средний возраст респондентов составил 61,0 (8,5) лет.

Распределение частот изучаемых полиморфных генов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ), за исключением одного полиморфизма — Ser49Gly гена ADRB1 ( $\chi^2 = 8,26$ ,  $p < 0,005$ ).

В течение 1 года наблюдения из 145 респондентов от сердечно-сосудистых причин умерло 4,8% пациентов ( $n = 7$ ), повторный нефатальный ИМ зарегистрирован у 8,3% пациентов ( $n = 12$ ).

Для выявления ассоциативной связи полиморфизма генов с годовым исходом ИМпСТ мы разделили всю выборку на две группы: пациенты, достигшие конечных точек, и пациенты, не имеющие неблагоприятных клинических ситуаций за наблюдаемый отрезок времени. Проведено сравнение частот возникновения конечных точек для различных генотипов и аллелей каждого полиморфизма.

Результаты сравнения вероятности наступления летального исхода в течение 1 года от ИМпСТ у носителей различного генетического материала изучаемых генов приведены в таблице 1. Проведенный анализ не выявил ассоциативной связи полиморфизма изучаемых генов с частотой смертельных случаев от сердечно-сосудистых причин. Частоты благоприятных и неблагоприятных исходов не имели значимых отличий между носителями разной генетической информации по исследуемым полиморфизмам ( $p > 0,05$ ).

Другой конечной точкой исследования явился повторный нефатальный ИМ. Распределение частот

повторного ИМ в зависимости от полиморфизма изучаемых генов отражено в таблице 2.

При анализе влияния генотипа на частоту возникновения повторного ИМ в течение 1 года после ин-

**Таблица 1.** Сравнительный анализ вероятности смертельного исхода в течение 1 года после ИМпST в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов

Генотип/ Аллель	Летальный исход «+», n	Летальный исход «-», n	ρ	ОР [95% ДИ]
<b>SLCO1B1*5</b>				
ТТ	4	72	0,54	1,21 [0,28; 5,22]
ТС	3	52	0,54	1,23 [0,29; 5,28]
СС	0	14	0,48	-
Т	11	196	0,39	1,47 [0,42; 5,14]
С	3	80		0,68 [0,20; 2,38]
<b>LIPC (C514T)</b>				
СС	5	82	0,42	1,67 [0,34; 8,30]
СТ	2	46	0,58	0,81 [0,16; 4,02]
ТТ	0	10	0,60	-
С	12	210	0,32	1,84 [0,42; 8,01]
Т	2	66		0,54 [0,13; 2,37]
<b>ACE(D/I)</b>				
II	1	27	0,59	0,70 [0,09; 5,56]
ID	4	55	0,30	1,94 [0,45; 8,37]
DD	2	56	0,42	0,60 [0,12; 3,0]
I	6	109	0,50	1,14 [0,41; 3,20]
D	8	167		0,88 [0,31; 2,46]
<b>ADRB1 (Arg389Gly)</b>				
ArgArg	4	76	0,61	1,01 [0,25; 4,67]
ArgGly	3	47	0,46	1,89 [0,39; 8,98]
GlyGly	0	15	0,46	-
Arg	11	199	0,43	1,40 [0,4; 4,88]
Gly	3	77		0,72 [0,21; 2,50]
<b>ADRB1 (Ser49Gly)</b>				
SerSer	4	101	0,30	0,51 [0,12; 2,17]
SerGly	3	28	0,17	2,76 [0,65; 11,68]
GlyGly	0	9	0,63	-
Ser	11	230	0,43	0,75 [0,22; 2,57]
Gly	3	46		1,34 [0,39; 4,63]
<b>CYP2C19</b>				
«Быстрые метаболизаторы» (*1*1)	5	79	0,37	1,82 [0,36; 9,05]
«Промежуточные метаболизаторы» (*1*2 + *1*3)	2	53	0,46	0,66 [0,13; 3,26]
«Слабые метаболизаторы» (*2*3)	0	6	0,74	-
*1	12	211	0,28	1,96 [0,45; 8,57]
*2	2	53	0,50	0,78 [0,17; 3,17]
*3	0	18	0,41	-

дексного события обнаружена ассоциативная связь возникновения неблагоприятного события с полиморфизмом гена CYP2C19. Носительство генотипов, относящихся к классу промежуточных метаболизаторов (\*1\*2 и \*1\*3) увеличивало риск развития по-

**Таблица 2.** Сравнительный анализ вероятности возникновения повторного инфаркта миокарда в течение 1 года в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов

Генотип/ Аллель	ИМ «+», n	ИМ «-», n	ρ	ОР [95% ДИ]
<b>SLCO1B1*5</b>				
ТТ	6	70	0,86	0,91 [0,31; 2,68]
ТС	6	49	0,37	1,64 [0,56; 4,82]
СС	0	14	0,28	-
Т	18	189	0,68	1,20 [0,50; 2,92]
С	6	77		0,83 [0,34; 2,02]
<b>LIPC (C514T)</b>				
СС	8	79	0,43	1,33 [0,42; 4,23]
СТ	4	44	0,61	1,01 [0,32; 3,19]
ТТ	0	10	0,41	-
С	20	202	0,29	0,17 [0,31; 0,89]
Т	4	64		6,0 [1,12; 32,04]
<b>ACE(D/I)</b>				
II	1	27	0,15	0,38 [0,51; 2,82]
ID	7	52	0,19	2,04 [0,68; 6,12]
DD	4	54	0,43	0,75 [0,24; 2,38]
I	9	106	0,82	0,91 [0,41; 2,02]
D	15	160		1,10 [0,50; 2,42]
<b>ADRB1 (Arg389Gly)</b>				
ArgArg	7	73	0,82	1,14 [0,38; 3,42]
ArgGly	4	46	0,60	0,95 [0,30; 3,0]
GlyGly	1	14	0,64	0,79 [0,12; 5,68]
Arg	18	192	0,77	1,14 [0,47; 2,78]
Gly	6	74		0,86 [0,36; 2,13]
<b>ADRB1 (Ser49Gly)</b>				
SerSer	10	95	0,30	1,91 [0,44; 8,32]
SerGly	2	29	0,51	0,74 [0,17; 3,18]
GlyGly	0	9	0,45	-
Ser	22	219	0,19	2,24 [0,54; 9,20]
Gly	2	47		0,45 [0,11; 1,84]
<b>CYP2C19</b>				
«Быстрые метаболизаторы» (*1*1)	4	80	0,07	0,36 [0,12; 1,15]
«Промежуточные метаболизаторы» (*1*2 + *1*3)	8	52	0,03	3,27 [1,03; 10,36]
«Слабые метаболизаторы» (*2*3)	0	5	0,59	-
*1	16	207	0,21	0,60 [0,30; 1,34]
*2	6	43	0,27	0,96 [0,40; 2,79]
*3	2	16	0,45	1,37 [0,35; 5,39]

вторного ИМ в 3,27 раза. Ассоциативная связь носила статистически значимый характер ( $p=0,03$ , 95% ДИ [1,03; 10,36]). В группе гомозигот дикого типа (\*1\*1) прослеживалась тенденция к уменьшению риска свершения повторного ИМ, однако эта закономерность не преодолела статистически значимого порога ( $p=0,07$ ). Оценить в полной мере влияние медленных метаболизаторов на частоту возникновения повторного ИМ в нашем исследовании не представляется возможным, поскольку гомозигот по аллелям \*2 и \*3 в исследуемой выборке не оказалось, а у носителей генотипа \*2\*3 число зарегистрированных конечных точек равно 0, что не позволяет провести расчет относительного риска события для данной группы респондентов.

При анализе частоты встречаемости повторного ИМ между группами разных генотипов и аллелей полиморфных маркеров ACE(D/I), SLCO1B1 (Val174Ala), LPC (C514T), ADRB1 (Ser49Gly), ADRB1 (Arg389Gly) отличий не наблюдалось ( $p>0,05$ ).

В отношении полиморфизма гена CYP2C19 большинство литературных данных сходится на мнении о негативном влиянии носительства аллелей со сниженной функциональной активностью на частоту развития сердечно-сосудистых катастроф. Однако сведения о времени их свершения и характере события весьма разнородны. Большая часть работ демонстрирует влияние CYP2C19\*2 и CYP2C19 \*3 только на краткосрочные негативные исходы, как например, исследование PLATO [5]. Данные о неблагоприятном отдаленном прогнозе встречаются в доступной литературе реже [6]. В рандомизированном исследовании ISAR обнаружена ассоциация CYP2C19\*2 с большей вероятностью возникновения тромбоза стента, в то время как связи с частотой развития смерти и ИМ не выявлено [7]. Другими учеными, напротив, показана в 3,65 раза большая вероятность возникновения смерти, ишемического инсульта или случаев острого коронарного синдрома у носителей хотя бы одного мутантного аллеля [8]. В нашем исследовании усугубления прогноза в отношении сердечно-сосудистой летальности со стороны полиморфизма CYP2C19 не наблюдалось. Однако мы установили, что носительство \*1\*2 и \*1\*3 CYP2C19 сопряжено с 3,27-кратным возрастанием риска повторного ИМ в течение 1 года от индексного события. Учитывая высокую распространенность носительства данных генотипов у больных с ишемической болезнью сердца [9], полученные результаты еще раз подчеркивают необходимость пристального внимания к ведению пациентов в отдаленном постинфарктном периоде.

Полученные нами данные демонстрируют необходимость персонализированного подхода к назначению антиагрегантов с целью повышения эффективности фармакотерапии ИМпСТ.

## Выводы:

1. Генотипы \*1\*2 и \*1\*3 полиморфного гена CYP2C19, ответственного за метаболизм клопидогрела, являются предикторами неблагоприятного 12-месячного прогноза после перенесенного ИМпСТ, что выражается в увеличении частоты возникновения случаев повторного нефатального инфаркта миокарда.
2. Полиморфизм генов ACE(D/I), SLCO1B1 (Val174Ala), LPC (C514T), ADRB1 (Ser49Gly), ADRB1 (Arg389Gly) не оказывает влияния на 12-месячный прогноз после ИМпСТ.

A

## Список литературы:

1. Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М., Никулина Н.Н., Загребельный А.В. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9 (1): 4-14.
2. Беллил С., Якушин С.С., Аксентьев С.Б., Юневич Д.С. Сравнительный прогноз у больных пожилого и старческого возраста с перенесенным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в течение 12 месяцев наблюдения в зависимости от различных схем реперфузионной терапии. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2015; 1: 90-94.
3. Antman E.M., Hand M., Armstrong P.W. Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. J. Am. Coll. Cardiol 2008; 51: 210-247.
4. Шпектор А.В., Васильева Е.Ю. Современные подходы к вторичной профилактике острого инфаркта миокарда. Креативная кардиология. 2014; 2: 71-80.
5. Wallentin L., James S., Storey R.F. et al. For the PLATO investigators. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. Lancet. 2010; 376: 1320-1328.
6. Harmsze AM., van Werkum J.W., Ten Berg J.M. et al. CYP2C19\*2 and CYP2C9\*3 alleles are associated with stent thrombosis: a case-control study. Eur. Heart J. 2010; 31: 3046-3053.
7. Sibbing D., Stegherr J., Latz W. et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. Eur. Heart J. 2009; 30: 916-22.
8. Liu Y., Liu N., Li W. et al. Relationship of CYP2C19\*2 and CYP2C19\*3 gene polymorphism with clopidogrel response variability and recurrent cardiovascular events in Chinese patients undergoing percutaneous coronary intervention. Pharmacology. 2013; 91 (3-4): 165-72.
9. Солудун М.В., Аксентьев С.Б., Никифоров А.А. Первые результаты оценки прогностической значимости полиморфизма гена CYP2C19 у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2013; 3: 43-47.

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

**Е.В. Синбухова\*, Н.А. Коновалов**

ФГАУ НИИ Нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко МЗ РФ, г. Москва, Россия

# ВЛИЯНИЕ ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПАЦИЕНТОВ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ ПРИ ПОМОЩИ АРТ-ТЕРАПИИ В ПЕРИОД РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

**E.V. Sinbukhova\*, N.A. Konovalov**

Institute of Neurosurgery named after N.N. Burdenko, Moscow, Russia

## INFLUENCE OF PATIENTS EMOTIONAL DISORDERS AND THEIR POSSIBLE CORRECTION USING ART-THERAPY DURING REHABILITATION AFTER NEUROSURGICAL TREATMENT

### Резюме

Сегодня нейрохирургия вышла на совершенно новый уровень. Современные методики позволяют выполнять сложнейшие операции на позвоночнике, головном и спинном мозге. Несмотря на возможности нейрохирургии, вопросы реабилитации остаются значимыми в постоперационном периоде. Личностные особенности пациента играют непосредственную роль в проявлении заболеваний спинного мозга и позвоночника, соматических заболеваний. Стрессы, предыдущие болезни и травмы способствуют формированию привычек болевого поведения. Пережитая боль фиксируется в наших эмоциях, вызывая страх, который, в свою очередь, фиксируется и воспроизводится в будущем. Из-за прошлых событий происходит ожидание последствий относительно событий будущих. Неадекватная фиксация данных отрицательных эмоций, в свою очередь, ведет к навязчивости, фобиям, мании. Различные исследования подтверждают понижение тревожности пациентов при помощи арт-терапии. Новым компонентом данного исследования является изучение применения арт-терапии (методике проективного рисования) для поднятия уровня аутопсихологической компетенции пациентов. В исследовании было изучено 45 пациентов спинального отделения (21 женщины и 24 мужчины) средний возраст 39,22, с диагнозами: спондилолистезы, стенозы позвоночного канала, грыжи, опухоли.

**Ключевые слова:** *хронический болевой синдром, эмоциональные нарушения, послеоперационная реабилитация, аутокомпетенция, арт-терапия.*

### Abstract

Nowadays neurosurgery has come to an absolutely new level. Modern techniques allow to perform complex operations on the brain, spinal cord and spine. Despite the possibilities of neurosurgery the rehabilitation questions remain significant in the postoperative period. Personality features of patients play a direct role in the manifestation of spinal cord disease, and spinal somatic diseases. Stress, previous illness and injury contribute to the formation of pain behavior habits. Experienced pain is fixed in our emotions causing fear which is fixed and reproduced in the future. Because of past events consequence expectation of the future events are formed. Not adequate fixation of negative emotions, in its turn, leads to obsessions, phobias, mania. Various studies confirm the reduction of patients anxiety using art therapy. A new component of this research is to study the use of art therapy (projective drawing technique) to raise the patients autopsychology competence level.

In this analysis were examined 45 patients of spinal department (21 women and 24 men), medium age 39,22, with diagnoses: spondylolisthesis, spinal stenosis, hernia, tumors.

**Keywords:** *chronic back pain syndrome, emotional disturbances, after surgery rehabilitation, autopsychology competence, art-therapy.*

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-55-60

АК — аутокомпетенция, ХБС — хронический болевой синдром

## Введение

Аутокомпетенция (АК) — способность к самопониманию, самосознанию, саморазвитию, самореализации, отсутствие ошибочности в восприятии и непрозрачности в самопонимании своего «Я», позитивная «Я-концепция», наличие инициативы и ответственности, правильно сформированные ценностно-жизненные ориентиры, креативность, стремление к творческой самореализации. АК — возможность личности ориентироваться во внутриличностном пространстве, развивая и совершенствуя его. В случае блокировки внутреннего «Я» поведение человека становится компенсаторным, доступ пациента к самому себе закрывается, изменяется внутренняя картина болезни, создается «рубец». Преодоление данного состояния, снятие различных психологических защит, невротических образований, негативного влияния пережитого опыта и является необходимым аспектом в работе психолога с пациентами с хроническим болевым синдромом (ХБС) [1]. Лурия Р.А. [2] — предложил рассматривать внешнюю и внутреннюю картину болезни. Внутренняя в качестве ощущений, переживаний, эмоций, аффектов, травм и психологических переживаний, самочувствия и самонаблюдения пациента, представления больного о своем заболевании и его причинах, размышления о болезни. А внешняя — все, что может получить врач, используя доступные методы исследования, рассматривая психогенное происхождение симптомов некоторых болезней: невроты желудка, кишечника, сердца и др., пациент не в качестве отдельных органов и клеточных соединений, а в качестве неразрывной связи психического состояния и появления болезни. Работая с личностью пациента, психолог сможет способствовать формированию «верной» картины болезни, и, как следствие, скорейшей послеоперационной реабилитации. В клинической картине ХБС эмоциональные нарушения с преобладанием депрессивных и тревожных компонентов занимают большое место, ранний негативный настрой на проводимое лечение оказывает свое негативное влияние, замедляя послеоперационную реабилитацию пациентов, психогенные боли могут, в том числе, быть проявлением психологической потребности в боли, боли как смысле жизни. Низкий уровень АК может замедлить реабилитацию после прекрасно проведенной операции, и, как следствие, будет способствовать увеличению периодов нетрудоспособности, различным финансовым компенсациям (длительные больничные листы, страховки и т.д.). Новым компонентом нашего исследования является изучение применения арт-терапии (проективного рисования) для поднятия уровня аутопсихологической компетенции пациентов, нами предложена методика анализа рисунка «Автопортрет» для определения уровня аутокомпетенции.

**Цель исследования** рассмотреть влияние эмоциональных нарушений пациентов и возможность

их коррекции при помощи арт-терапии в период ранней послеоперационной реабилитации.

## Материал и методы исследования

В исследование включено 45 пациентов спинального отделения (21 женщины и 24 мужчины) средний возраст 39,22 (19-55 лет), с диагнозами: спондилолистезы, стенозы позвоночного канала, грыжи, опухоли. Все пациенты были осмотрены до операции, и 6±1 день после ее проведения. Занятия по арт-терапии проходили перед операцией и начиная со второго дня после ее проведения.

Опросники: HADS, шкала тревожности Ч. Д. Спилбергера — Ю. Л. Ханина, опросник определение уровня аутокомпетенции Синбуховой Е.В. [3], тест на оценку аутопсихологической компетентности Степновой Л.А., арт-диагностика аутокомпетенции (проективный рисунок «Автопортрет»), шкала боли — Pain Detect. Данные были подготовлены в табличном виде в программе Microsoft Excel 2007. Статистический анализ проводился с помощью функций Excel и прикладного пакета Statistica 8.0. Использованы методы описательной статистики, проведены тестирование гипотезы о различиях в группах с помощью Т-критерия Стьюдента, корреляционный анализ для изучаемых величин.

## Результаты исследования

После проведенного лечения мы видим повышение эмоционального состояния пациентов в среднем на 3,18 баллов, при этом увеличилось число пациентов, которые оценили свое эмоциональное состояние на 9-10 баллов, с 11,11% до 46,67% человек. Пациентам предлагалось вспомнить и оценить эмоциональное состояние до заболевания, результат теста составил в среднем 7,77 балла, оценка ранней послеоперационной реабилитации — 8,04 балла. При этом корреляция эмоционального состояния до лечения и уровня боли после -0,56. Таким образом, чем положительнее эмоциональное состояние пациента перед операцией, тем ниже уровень боли после ее проведения.

После проведенного лечения мы можем видеть понижение боли в среднем на 5,59 балла. При этом до операции 40% оценивали боль на 9-10 баллов, после проведенного лечения 46,67% пациентов оценили уровень боли на 2-1, а 42,22% на 0 баллов.

Корреляция уровня АК и боли до лечения: -0,52. Поскольку значение корреляции отрицательное, то увеличение АК будет способствовать понижению боли.

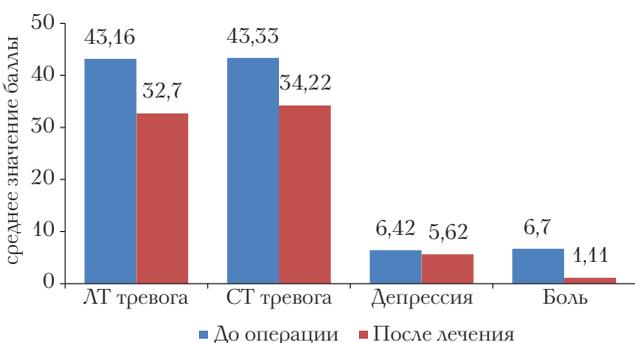
**Таблица 1.** Субъективная оценка пациентами эмоционального состояния (где 10 – веселое, радостное)

Баллы:	10-9	8-7	6-5	4-3	2-0
<b>До операции:</b>					
колич. чел. (% чел.)	5 (11,11%)	10 (22,22%)	7 (15,55%)	15 (28,88%)	10 (22,22%)
среднее значение в баллах 4,86±2,27					
<b>После лечения:</b>					
колич. чел. (% чел.)	21 (46,67%)	15 (28,89%)	11 (24,44%)	0	0
среднее значение в баллах 8,04±1,77					
Эмоциональное состояние до и после лечения $t 8,73. p < 0,00001$					

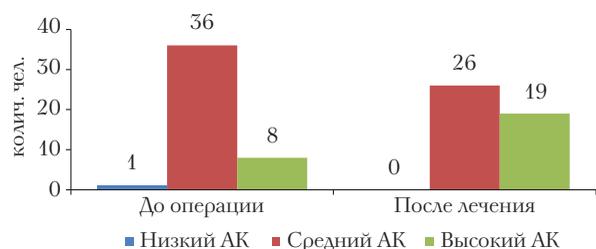
**Таблица 2.** Субъективная оценка пациентами уровня боли в среднем (где 10 – нестерпимая боль)

Баллы:	10-9	8-7	6-5	4-3	2-1	0
<b>До операции:</b>						
Кол-во чел. (% чел.)	18 (40%)	6 (13,3%)	8 (17,78%)	7 (15,56%)	6 (13,3%)	0
среднее значение в баллах 6,7±3						
<b>После лечения:</b>						
Кол-во чел. (и % чел.)	0	0	0	4 (8,89%)	21 (46,67%)	19 (42,22%)
среднее значение в баллах 1,11±1,15						
Боль до и после лечения $t -12,76. p < 0,00001.$						

Как мы видим из рисунка 1, все изученные показатели понизились после лечения. До операции 11 чел. имели клинически выраженную депрессию, после лечения — 4 чел.



**Рисунок 1.** ЛТ и СТ тревожность, депрессия, боль – до и после лечения.



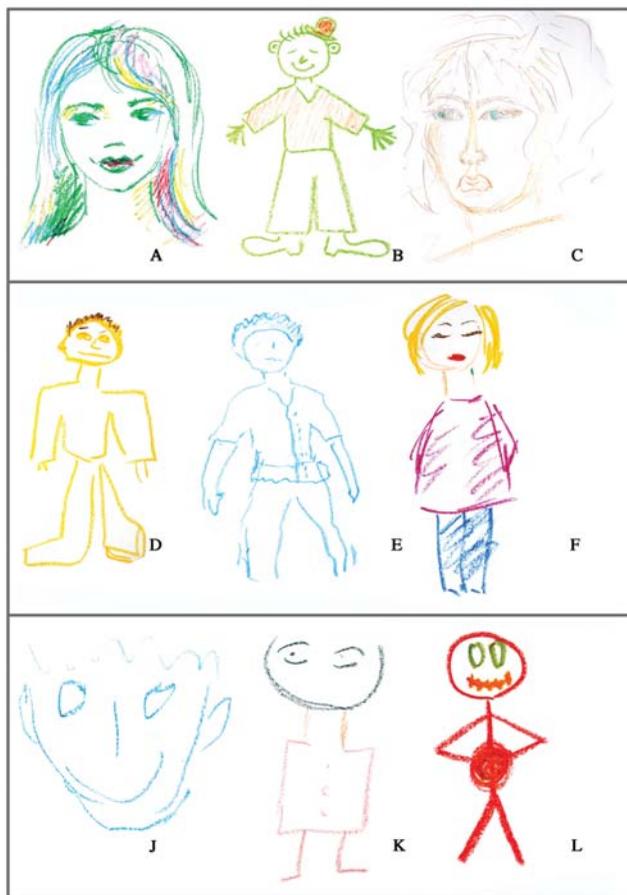
**Рисунок 2.** Уровни АК до и после лечения (количество чел.) у пациентов с ХБС.

После проведенного лечения мы видим увеличение уровня АК до высокого у 11 пациентов. Т тест:  $t 2,19. p 0,034142.$

При рассмотрении результатов тестирования уровня аутопсихологической компетентности по тесту Степновой Л.А. и опроснику Синбуховой Е.В. — определение уровня аутокомпетентности — получено полное совпадение уровней АК изученных пациентов.

Сегодня в мире большое внимание для психологической реабилитации пациентов при различных заболеваниях уделяется арт-терапии (танцу, музыке, живописи).

Впервые в данном исследовании публикуется описание методики анализа рисунка «Автопортрет» для определения уровня аутокомпетентности. Метод простой, дешевый, и позитивно воспринимаемый пациентами. Важным для определения уровня АК является размер рисунка по отношению к листу бумаги, расположение рисунка, предпочитаемые цвета и изображенные детали. Примеры представлены на рисунке 3. Хорошо прорисованное изображение всей фигуры целиком, либо тщательное изображение лица, с учетом правильной композиции на листе говорит о *высоком уровне АК*. Под правильной композицией мы понимаем равномерное распределение рисунка на листе бумаги, при просмотре рисунка не должно создаваться впечатление что рисунок слишком большой и ему не хватает места, либо присут-



Уровни АК: Высокий АК — ABC; Средний — DEF; Низкий — JKL

### Рисунок 3. Анализ автопортрета пациенток

ствует слишком много пустот, что также не говорит в пользу высокого уровня АК. *Средний уровень* — отсутствие кистей рук или стоп в рисунке — если фигура изображена «целиком», слишком маленький размер рисунка по отношению к бумажному листу, либо неправильное его размещение с точки зрения композиции (смещение рисунка к краям, либо его выход за края). *Низкая аутокомпетентия* — отсутствие черт лица. В случае, если фигура изображена целиком, пациенты изображали неизвестное животное, геометрическую фигуру; в случае, если изображена только голова — либо совсем не изображено лицо (отсутствие черт лица), либо глаза изображались пустыми глазницами, в рисунке присутствовала агрессия.

### В качестве примера разберем осмотр пациентки М.

Возраст 30 л., образование — инженер, работает в институте. Замужем, имеет троих детей (9, 4 и 2,5 лет).

Осмотр первично. Жалобы на сильное волнение за свою жизнь и жизнь своих детей (как дети будут жить без нее, если она умрет), на сильные боли в поясничном отделе позвоночника (сейчас оценивает боль на 7 из 10 баллов), нарушение ночного сна, сла-

бость в ногах, их онемение в утренние часы (нужно время, чтобы «расходиться»).

Анамнез: пациентка отмечает, что за 2 года до проявления заболевания пережила сильный стресс в связи с болезнью матери. Детально описывает, что почувствовала, как «невыносимо обжигающий шар прокатился по спине» когда ей сообщили о тяжёлом состоянии матери, после чего постепенно появились и начали нарастать боли. Консервативное лечение без эффекта.

В настоящее время диагноз: интрадуральная опухоль конуса и эпиконуса спинного мозга на уровне Th12-L3 позвонков.

Психологическое состояние: выглядит на свой возраст. Сознание ясное, ориентирована в месте и времени. Темп мышления средний. Критика сохранна. Объём внимания полный, внимание устойчивое, концентрация внимания стабильная. Тревога: ЛТ 42 СТ 48 ( $N \geq 30$ ). Hads: Т 12, Д 13 ( $N \geq 7$ ). Эмоциональная лабильность. Уровень АК низкий. Сейчас оценивает свое эмоциональное состояние на 4 из 10 баллов.

На вопрос анкеты лучший день: *вчера-сегодня-завтра* выбирает — вчера.

В ходе исследования пациентке было предложено выполнить несколько заданий по арт-тестированию. «Автопортрет» (рис 4.) выполнен пациенткой на листе расположенном горизонтально в верхней части листа, занимая 1/4 от его размера. Изображение только головы, туловище в рисунке отсутствует. Волосы заштрихованы с большим нажимом на карандаш, их рисунок носит рваный дребезжащий характер. Глаза сильно раскрыты, однако глазницы пустые — отсутствие зрачка. Преимущественно использование синего цвета. Черты лица, напротив, изображены со слабым нажимом, и как бы



Рисунок 4. «Автопортрет» до операции

проявляются из листа, акцент на губах — изображены красным. В рисунке лица мы видим ужас. Такое изображение можно интерпретировать как наличие высокой тревожности, снижение общего фона настроения, наличие депрессии, страхов. М. Люшер рассматривает синий цвет как потребность в спокойствии, Г.Э Бреслав считает, что синий цвет носит оттенок фатализма, покорности судьбе, обстоятельствам.

Заключение: высокая тревожность, клинически выраженной депрессия.

Повторный осмотр на 6-й день после проведенной операции — удаление экстремедулярной интрадуральной опухоли на уровне Th12-L2 позвонков с применением нейрофизиологического мониторинга.

Жалобы отсутствуют, пациентка активно передвигается по отделению, строит планы на будущее, отмечает полное отсутствие боли, оценивает ее на 0 баллов, по сравнению с 7 дооперационными. В психологическом состоянии отмечается понижение тревожности: ЛТ 32 СТ 22 ( $N \geq 30$ ) и отсутствие депрессии, эмоциональная лабильность сохраняется. Повышение АК до высокого уровня. Сейчас оценивает свое эмоциональное состояние на 10 из 10.

На вопрос анкеты лучший день: *вчера-сегодня-завтра* выбирает — сегодня и завтра. До операции пациентка не строила планов на будущее, в качестве лучшего времени вспоминала только прошлое, отказываясь рассматривать настоящее и будущее.

Послеоперационный рисунок «Автопортрет» (рис. 5) — существенно отличается от первого (дооперационного) изображения. Второй рисунок гармонично занимает всю поверхность листа, не выходя, однако, за его пределы, в рисунке появляются новые цвета: оттенки фиолетового и розового.



Рисунок 5. «Автопортрет» после лечения

Глаза больше не изображены пустыми, радужки тщательно прорисованы. В лице теперь нет выражения ужаса, который был в первом изображении. Замена акцентного красного цвета на розовый говорит о приобретенном спокойствии. Преимущественное использование оттенков фиолетового цвета (М. Люшер) — о желании приукрасить себя и восхищать других. Таким образом, мы можем говорить о существенном снижении тревожности, отсутствии депрессии, улучшении общего фона настроения.

Заключение: умеренная личностная тревожность: ЛТ 32 ( $N \geq 30$ ).

## Обсуждение

Параметрами психологического здоровья сегодня является не только отсутствие каких-либо болезненных ощущений, но и стремление к деятельности, работоспособность, присутствие чувства радости в жизни, правильная постановка целей и стремление к их осуществлению.

Боль — индивидуальное переживание больного, на которое оказывает влияние множество факторов: прежний опыт, ситуация возникновения боли, культурные традиции. «... Боль овладевает человеком, требует немедленных действий, нарушает поведение и умственную деятельность..., а такое поведение связано уже с эмоциями и мотивациями» [4].

Эмоции — это восприятие, которое представляет собой процесс познания, в котором происходящие явления рефлектируют в виде ощущений. Предполагается наличие различного порога чувствительности к раздражителю, что приобретает, в значительной мере, в процессе обучения. Согласно теории У. Макдауголла, эмоции — это субъективное выражение целенаправленных устремлений, а чувства происходят от эмоций и представляют собой результат столкновения активности с реальными или предполагаемыми препятствиями или достижениями. Вначале оценивается ситуация или значение воздействия, затем предполагаемая возможность действий, которая осуществляется при оценке вероятности достижения на основе прошлого опыта. По Э. Клапареду, оценка ситуации осуществляется при помощи чувств, в ответ на которые идут эмоции. О. Х. Маурер рассматривает эмоции, как посредника между ситуацией и поиском инструмента ее решения. Эмоции вызывают различные чувства и переживания, что в дальнейшем побуждает индивида в ситуации к действиям. Существует прямая и обратная связь воздействия между эмоциональным и всеми остальными каналами АК. Поэтому проблема изменения модальности эмоций и эмоционального переключения имеет большое значение. Например, боль может приводить к развитию различных эмоций в зави-

симости от ее силы, продолжительности, причины возникновения и т.д. К.Д. Ушинский отмечал «...чувствования, как и представления... оставляют в нас следы...» [5]. Таким образом, вызывая необходимые положительные эмоции у пациента, можно способствовать его скорейшей послеоперационной реабилитации. Самоотношение пациента к своему здоровью зависит от разных факторов: возраста, прежнего опыта болезни, личностных особенностей, образа жизни, и др. Эмоциональное вовлечение при помощи искусства в различные ситуации способствует «внутреннему освобождению» пациента.

Различные исследования подтверждают понижение тревожности пациентов при помощи арт-терапии. Например, арт-терапия используется в психонкологии с целью социально-психологической стабилизации и поддержки в процессе борьбы с болезнью [6], в исследовании отмечено, что участие арт-терапии в лечении показало значительный эффект для снижения тревоги пациентов.

Новым компонентом нашего исследования является изучение применения арт-терапии (проективного рисования) для поднятия уровня аутопсихологической компетенции пациентов.

## Выводы

- После проведенного лечения все изученные компоненты показали положительную динамику;
- После проведенного лечения произошло увеличение уровня АК до высокого у 11 пациентов из 45;
- Корреляция уровня АК и боли до лечения и корреляция эмоционального состояния пациента перед операцией и боли после ее проведения — отрицательные, т.е. увеличение АК будет способствовать понижению боли, и чем выше положительное эмоциональное состояние пациента перед операцией, тем ниже уровень боли после ее проведения.
- Учитывая, что отсутствие тоннельного сознания, эффективное самопознание, адекватное самовосприятие и самоотношение, способность к рефлексии дают возможность пациенту активизировать личностное саморазвитие, необходимое для преодоления болезненных явлений, повышение уровня АК методом арт-терапии представляет собой реабилитационный ресурс, привнесение которого поможет психологическому сопровождению пациентов, а также будет способствовать ускорению ранней послеоперационной реабилитации.

Ⓐ

## Список литературы:

1. Квасенко А.В., Зубарев Ю.Г. Психология больного. Москва: Медицина, 1980; 184с.
2. Лурия Р.А. Внутренняя картина болезней и и атрогенные заболевания. 4-е изд. Москва: Медицина, 1977; 111с.
3. Синбухова Е.В., Степнова Л.А., Коновалов Н.А. и др. Аспекты аутопсихологической компетенции пациентов со спинальными опухолями. Журнал земский врач. М.: Логос пресс. № 3, 2015.
4. Мелзак Р. Загадка боли. Перевод с английского П.Е. Черниловской. Под ред. члена-корреспондента АМН СССР проф. Г.Н. Крыжановского. Москва: Медицина, 1981; 233с.
5. Ушинский К.Д. Собрание сочинений. В 11т. Т. 9. Москва: Академия педагогических наук РСФСР, 1950; 403с.
6. Boehm Katja, Cramer Holger, Staroszynski Thomas, et al. Arts Therapies for Anxiety, Depression, and Quality of Life in Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Vol. 2014, Article ID 103297, 2014, 9p.
7. Деркач А.А., Степнова Л.А. Развитие аутопсихологической компетентности государственных служащих. Москва: РАГС, 2003; 303с.
8. Джеймс В. Психология. Москва: Академический проект, 2011; 318 с.
9. Под. Ред. проф. Голубева В.Л. Болевые синдромы в неврологической практике. 4-е изд. Москва: Медпрессинформ, 2010; 336с.
10. Степнова Л.А. Развитие аутопсихологической компетентности специалиста. Под. ред. А.А. Деркача. Москва: РАГС, 2007; 139с.
11. Арлычев А.Н. Саморегуляция, деятельность, сознание. СПб.: Наука, 1992; 152с.
12. Керрол Э.И. Психология эмоций. СПб.: Питер, 2000; 464с.
13. Костандов Э.А. Восприятие и эмоции. Москва: Медицина, 1997; 248с.
14. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г. и др. Депрессия в неврологической практике. Москва: МИА; 2007; 208с.
15. Под ред. Копытина А.И. Арт-терапия. Хрестоматия. СПб.: Питер, 2001; 320с.
16. Под ред. Яхно Н.Н., Штульмана Д.Р. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. 2-е изд. Том 1. Москва: Медицина, 2001; 744с.
17. Мосолов С.Н. Тревожные и депрессивные расстройства: коморбидность и терапия. Москва: Артинфо Паблшинг, 2007; 63с.
18. Выготский Л.С. Психология. Москва: Эксмо-Пресс, 2000; 1008с.
19. Nainis N., Paice J. A., Ratner J., et. el. Journal of Pain and Symptom Management. Relieving Symptoms in Cancer: Innovative Use of Art Therapy. Northwestern Memorial Hospital (N.N.), Chicago, Illinois; Division of Hematology-Oncology (J.A.P., J.L.), Feinberg School of Medicine (J.R.), Northwestern University, Chicago, Illinois; Robert H. Lurie. Comprehensive Cancer Center (J.A.P.), Chicago, Illinois; Purdue University (J.W.), West Lafayette, Indiana; and Department of Medicine (S.S.), Rush University Medical Center, Chicago, Illinois, USA. Vol. 31 No. 2 February 2006. Issue 2, 162–169p.
20. Reiche E.M., Morimoto H.K., Nunes S.M. Int Rev Psychiatry. Stress and depression-induced immune dysfunction: implications for the development and progression of cancer. Department of Pathology, Clinical Analysis and Toxicology, State University of Londrina, Londrina, Paraná, Brazil. 2005. Dec.17(6) 515–27p.
21. Monti D.A., Peterson C., Shakin Kunkel E. J., et. el. Psycho-Oncology. A randomized, controlled trial of mindfulness-based art therapy (MBAT) for women with cancer. Volume 15, Issue 5, May 2006. 363–373p.
22. Bar-Sela G., Atid L., Danos S., et. el. Psycho-Oncology. Art therapy improved depression and influenced fatigue levels in cancer patients on chemotherapy. Volume 16, Issue 11, November 2007. 980–984 pp.

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

**Т.А. Павленко<sup>1\*</sup>, О.В. Благова<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> -Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 6 курс, лечебный факультет, г. Москва, Россия

<sup>2</sup>— Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, кафедра факультетской терапии № 1, г. Москва, Россия

## СИНДРОМ БРУГАДА: ОТ ПЕРВИЧНОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА К МОРФОЛОГИЧЕСКОМУ СУБСТРАТУ

**T.A. Pavlenko<sup>1\*</sup>, O.V. Blagova<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>— First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, 6 year, General Medicine, Moscow, Russia

<sup>2</sup>— First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Chair of Internal Medicine № 1, Moscow, Russia

## BRUGADA SYNDROME: FROM PRIMARY ELECTRIC HEART DISEASE TO MORPHOLOGICAL SUBSTRATE

### Резюме

Рост интереса к каналопатиям и развитие их диагностики делают синдром Бругада все более актуальной проблемой для врачей. Ранее популярная концепция «первичной электрической болезни сердца» не может объяснить отсутствие единого генетического субстрата происхождения синдрома, его частое сочетание с другими нарушениями ритма и наличие фенокопий. Особый интерес представляют сочетания с. Бругада с морфологическими изменениями миокарда, в том числе с миокардитом. Именно воспаление ассоциируется с клинической манифестацией синдрома, что заставляет задуматься о первичности данной каналопатии и искать другие возможные механизмы аритмогенеза с. Бругада.

**Ключевые слова:** синдром Бругада, миокардит, каналопатия, фенокопия, электрическое ремоделирование.

### Abstract

Nowadays interest in channelopathies is growing, and developing diagnostic capabilities make Brugada syndrome much more actual problem than ever. Conception of «primary electric heart disease», which earlier was so popular, now couldn't explain the absence of single genetic syndromes' substrate, its' common combinations with another arrhythmias and the presence of Brugada phenocopy. Conjunction of Brugada syndrome with morphological changes in myocardium, especially myocarditis, is an area of special interest. Inflammation associates with clinical manifestation of the syndrome, and this situation forces to think about channelopathies' primacy and to look for another possible mechanisms of Brugada syndrome.

**Key words:** Brugada syndrome, myocarditis, channelopathies, phenocopy, electric remodelling.

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-61-69

АГ — артериальная гипертензия, АДПЖ — аритмогенная дисплазия правого желудочка, Анти-ТПО — антитела к тиреопероксидазе, АСЛО — антистрептолизин О, АГ — антитело, АТФ — аденозинтрифосфат, БПВЛНПГ — блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, БХ — биохимический, ВДП — верхние дыхательные пути, ВОПЖ — выносящий отдел правого желудочка, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КВД — кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса, ЛП — левое предсердие, МР — магнитнорезонансный, МРТ — магнитнорезонансная томография, НБПН пучка Гиса — неполная блокада правой ножки пучка Гиса, НЖТ — наджелудочковая тахикардия, НЖЭС — наджелудочковая экстрасистолия, ОАК — общий анализ крови, ОАМ — общий анализ мочи, ОГК — окружность грудной клетки, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ПБПН пучка Гиса — полная блокада правой ножки пучка Гиса, ПД — потенциал действия, ПЖ — правый желудочек, СРБ — С-реактивный белок, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФЖ — фибрилляция желудочков, ФП — фибрилляция предсердий, ФТК — факультетская терапевтическая клиника, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭИТ — электроимпульсная терапия, ЭКГ — электрокардиография, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия, ЭС — экстрасистола, ЭФИ — электрофизиологическое исследование, ЭХО-КГ — эхокардиография

\* Контакты. E-mail: pavlenko1307@mail.ru. Телефон: (917) 560-40-58.

## Введение

Синдром Бругада [1] — семейный, генетически наследуемый синдром, относящийся к каналопатиям и входящий в понятие «первичная электрическая болезнь сердца». С. Бругада наследуется приблизительно в 50% случаев по аутосомно-доминантному типу с различной пенетрантностью. Описано более 70 мутаций, в основном, в  $\text{Na}^+$  каналах кардиомиоцитов, способных вызвать с. Бругада, 20% из них составляют мутации в гене *SCN5A*, кодирующем структуру белка  $\alpha$ -субъединицы  $\text{Na}^+$  каналов. Основную опасность при данном заболевании представляют жизнеугрожающие желудочковые аритмии: полиморфная желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков. Диагноз с. Бругада может быть заподозрен на основе клинических проявлений у пациентов с характерным ЭКГ паттерном, но для подтверждения диагноза зачастую приходится использовать дополнительные методы диагностики: пробу с антиаритмическими препаратами IC класса (ее провокационный эффект

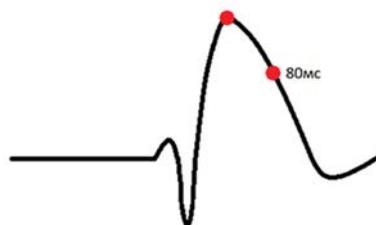
и демонстрирует вовлеченность  $\text{Na}^+$  каналов в патогенез возникновения синдрома), а также генетическое тестирование с исследованием полиморфизмов гена *SCN5A*. Однако, как было указано выше, лишь 20% мутаций приходится на данный ген, и не стоит целиком полагаться на отрицательные результаты генетического исследования.

## Критерии диагностики с. Бругада

В связи с неоднозначностью трактовки различными исследователями изменений конечной части комплекса QRS и сегмента ST в 2012 году вышел новый консенсусный документ [2], регламентирующий критерии ЭКГ диагностики паттерна с. Бругада и его отличие от других состояний, где присутствует подъем сегмента ST и/или  $r'$  в отведениях  $V_1$ - $V_2$  (таблица 1). Согласно данному документу стали выделять 2 типа синдрома Бругада вместо 3 (2 и 3 тип

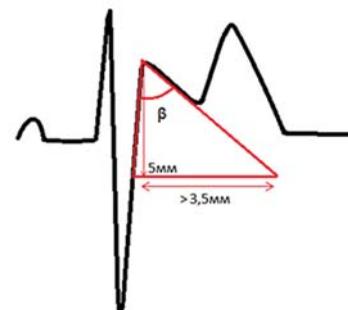
Таблица 1. ЭКГ паттерн с. Бругада

А) Грудные отведения	Б) Новые ЭКГ критерии
<p>Морфология QRS-T в отведениях <math>V_1</math>-<math>V_3</math>, элевация сегмента ST:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Тип 1. «Сводчатый» подъем ST <math>\geq 2</math> мм, медленно снижающийся, выгнутый или прямой со стремлением к изолинии и отрицательным симметричным зубцом T.</li> <li>Тип 2. «Седловидный» — высота <math>r' \geq 2</math> мм со стремлением к изолинии, за ним следует подъем ST не менее 0,5 мм с положительным/плоским зубцом T в отведении <math>V_2</math> и переменным T в отведении <math>V_1</math>. Если есть какие-либо сомнения (<math>r' &lt; 2</math> мм), необходимо зарегистрировать ЭКГ во 2 и 3 межреберьях.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Индекс Коррадо: соотношение <math display="block">\frac{\text{высота перехода QRS-ST}}{\text{высота сегмента ST через 80мс в отведениях } V_1-V_2} &gt; 1,</math> так как ST носит косо-нисходящий характер (рис. 1). У спортсменов сегмент ST в отведении <math>V_2</math> носит косо-восходящий характер и индекс Коррадо <math>&lt; 1</math>.</li> <li>Угол <math>\beta</math>, формируемый восходящим зубцом S и нисходящим зубцом <math>r'</math>, <math>&gt; 58^\circ</math> при типе 2 (рис. 2).</li> <li>Размер основания треугольника, сформированного <math>r'</math>, с высотой 5 мм от верхушки перехода QRS-ST составляет более 3,5 мм при типе 2.</li> </ul>
<p>Другие находки на ЭКГ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>QT обычно в норме, но может быть удлинён в правых грудных отведениях</li> <li>Иногда удлинён PR</li> <li>Замедление проводимости в ПЖ: наличие <math>r'</math> и удлинённый комплекс QRS в правых грудных отведениях по сравнению с левыми</li> <li>Наджелудочковые аритмии, в основном ФП</li> <li>Иногда могут наблюдаться: <math>r'</math> в aVR <math>\geq 3</math> мм, феномен ранней реполяризации в нижних отведениях, расщепление QRS, альтернация зубца T после введения аймалина и др.</li> </ul>	



тип 1

Рисунок 1. Синдром Бругада 1 типа. Индекс Коррадо

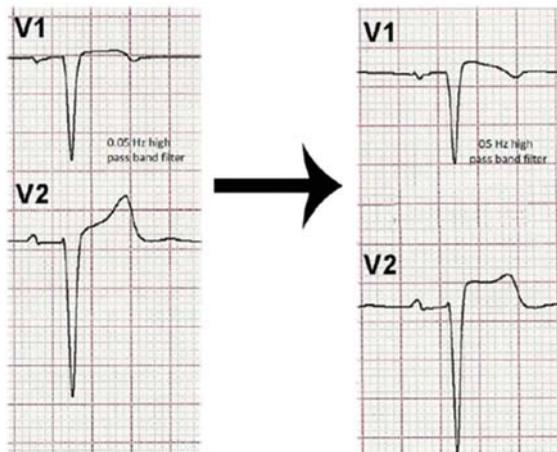


тип 2

Рисунок 2. Синдром Бругада 2 типа. Угол  $\beta$

были объединены), так как переход 3 типа во 2 при пробе с блокаторами Na<sup>+</sup> каналов типа IC не является диагностически значимым.

Провокаторами возникновения ЭКГ паттерна могут быть лихорадка, интоксикация, ваготония, электролитный дисбаланс, но возможны ошибки, связанные с использованием фильтров при снятии ЭКГ (рис. 3).



**Рисунок 3.** Женщина, 55 лет, в анамнезе АГ. Использование разных фильтров при регистрации ЭКГ.

При наличии Бругада-паттерна синдром Бругада диагностируется, если присутствует 1 и более критериев:

- пациент перенес клиническую смерть
- была зарегистрирована полиморфная ЖТ
- в анамнезе присутствует синкопе не вазовагального происхождения
- у кого-либо из родственников моложе 45 лет была внезапная смерть при отсутствии ОКС
- паттерн с. Бругада 1 типа зарегистрирован у кого-либо из родственников.

В противном случае, выявленные изменения на ЭКГ будут носить название феномена Бругада.

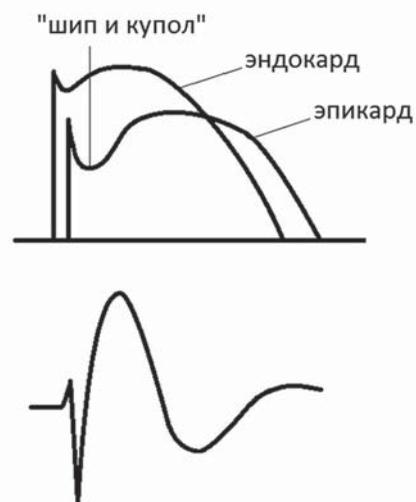
## Патогенез

На данный момент есть две патофизиологические гипотезы, объясняющие возникновение ЭКГ-паттерна при с. Бругада: гипотеза нарушения реполяризации и гипотеза нарушения деполяризации.

1) *Гипотеза нарушения реполяризации* — изменения в структуре Na<sup>+</sup> канала приводят к его преждевременной инактивации в эпикарде [3] и преобладанию исходящего K<sup>+</sup> тока (I<sub>to</sub>). В результате этого происходит потеря свода ПД кардиомиоцита, и возникает конфигурация по типу «шип и купол» (рис. 4).

2) *Гипотеза нарушения деполяризации* — замедление проводимости в конце деполяризации в ПЖ в комбинации с незначительными структурными аномалиям ПЖ. Этот механизм косвенно подтверждается существованием поздних потенциалов — фрагментированных потенциалов на передней поверхности выносящего тракта ПЖ, и отсроченного сокращения свободной стенки ПЖ после введения аймалина [4].

Однако согласно данным, полученным на животных моделях с. Бругада (использовался изолированный участок ПЖ собаки), нарушения реполяризации в эпикарде нельзя объяснить только лишь инактивацией Na<sup>+</sup> каналов. Так, Takeshi Aiba et al [4], блокируя Na<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup> каналы и стимулируя K<sup>+</sup>, получили большую гетерогенность ПД в эпикарде. По сравнению с контролем, наблюдался как значительно укороченный (с потерей свода), так и значительно удлинённый ПД (большая дисперсия реполяризации), в эндокарде же результаты были сопоставимы с контрольной группой. Такая дисперсия реполяризации формирует трансмуральный, от эпикарда к эндокарду, и интрамуральный (в эпикарде) градиент напряжения. Участки с укороченным и удлинённым ПД часто находились на близком расстоянии, формируя нарушение реполяризации в пределах небольшого фрагмента ПЖ — и в месте укороченного, с потерей свода, ПД возникала ЭС по типу R2R (P на R). 80% ЭС P на R возникало в участках эпикарда с максимальной дисперсией реполяризации, в одной трети случаев после ЭС возникала ФЖ или неустойчивая полиморфная ЖТ, причем отмечено, что ФЖ возникала в участках с более медленным процессом деполяризации, из-за чего волна деполяризации, индуцированная ЭС, дробилась на множественные волны, и возникала ФЖ. Эти данные соответствуют клиническим признакам с. Бругада: известно, что интервал QT в отведениях V<sub>1</sub>-V<sub>2</sub> удлинён по сравнению



**Рисунок 4.** Потеря свода ПД в выносящем тракте ПЖ

с остальными отведениями, и что ФЖ при с. Бругада часто вызывается ЭС, возникающими в выносящем тракте ПЖ. Таким образом, в этом исследовании находят подтверждение обе теории возникновения с. Бругада.

Другие авторы, Masaomi Kimura et al [5], используя аналогичную модель, но без блокады  $Ca^{2+}$  каналов, получили дисперсию ПД как в эндокарде, так и в эпикарде. Причем, если длительность ПД была больше в эпикарде, регистрировался с. Бругада 1 типа, если же в эндокарде, регистрировался с. Бругада 2 типа. В большей части случаев возникала спонтанная ЖТ, первый комплекс которой регистрировался в локусе эпикарда с наиболее коротким ПД. ЖТ возникла по типу re-entry из эпикарда в эндокард с возвратом в эпикард, и можно предположить, что причиной этому служит морфологическая неоднородность стенки желудочков — наличие в них М-клеток. Известно, что в среднем слое миокарда находятся М-клетки, ПД которых удлинняется диспропорционально по отношению к остальным кардиомиоцитам в ответ на замедление ЧСС и(ли) препараты, удлиняющие ПД [6]. При наличии электрического градиента эпикард-эндокард М-клетки могут исполнять роль участка с замедленным проведением, вокруг которого «крутится» re-entry.

Еще одной, не менее интересной, теорией возникновения нарушения деполяризации при с. Бругада, является работа Hoogendijk [7], объясняющая подъем ST как «несоответствие тока сопротивлению» — current-to-load mismatch. Авторы выполняли насечки на фрагменте ПЖ собак, формируя небольшие «дорожки» проведения импульса. При критической ширине «дорожек» проводящей ткани между волокнами соединительной ткани происходит замедление проведения, которое может вызывать подъем сегмента ST при блокаде  $Na^+$  каналов. Этот механизм нарушения проводимости и потенциально возможного возникновения ФЖ/ЖТ при с. Бругада отчасти

подтверждается в клинике: доказано, что у пациентов с с. Бругада 1 типа на ЭКГ зарегистрировано замедление проведения в правом желудочке — задержка в конечной части петли QRS и закругленная Т петля [8].

## Фенокопии с. Бругада

Из вышеизложенного можно понять, что патогенез синдрома Бругада нельзя объяснить только лишь дисфункцией  $Na^+$  каналов. Еще более осложняет ситуацию наличие фенокопий. Фенокопии при с. Бругада подразделяются на этиологические категории [9]:

- 1) метаболические нарушения
- 2) механическая компрессия
- 3) ишемия миокарда и ТЭЛА
- 4) заболевания миокарда и перикарда
- 5) модуляция ЭКГ
- 6) смешанные

Экспертами разработаны критерии дифференцировки истинного с. Бругада и фенокопии (таблица 2), поскольку даже ведущие эксперты в области кардиологии не могут различить эти состояния по ЭКГ паттерну [10].

Гетерогенность причин, вызывающих фенокопии (ОИМ с подъемом ST и вовлечением ПЖ, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипокалиемия с гипонатриемией, надпочечниковый криз, ацидоз и гипернатриемия, острый миокардит, обусловленный гиперэозинофильным синдромом, rectus excavatum с компрессией органов средостения, острый перикардит, ацидоз и интоксикация кетаминном) [11] демонстрирует невозможность выявления у них единого патогенеза. Так, в 2012 году был опубликован клинический случай возникновения паттерна с. Бругада 1 типа на фоне приема ламотриджина у женщины 52 лет, имеющей АГ в анамнезе [12]. При поступлении

**Таблица 2.** Критерии дифференцировки истинного с. Бругада и фенокопии

Фенокопии:	Истинный с. Бругада:
выявление на ЭКГ паттерна, характерного для с. Бругада 1 или 2 типа	выявление на ЭКГ паттерна, характерного для с. Бругада 1 или 2 типа
наличие другого известного патологического состояния	-
ЭКГ паттерн исчезает после устранения этого состояния	-
низкая клиническая вероятность истинного с. Бругада, определяемая отсутствием симптомов, клинического и семейного анамнеза	высокая клиническая вероятность истинного с. Бругада, определяемая наличием симптомов, клинического и семейного анамнеза
отрицательный провокационный тест с аймалином, флекаинидом или прокаинамидом*.	положительный провокационный тест с аймалином, флекаинидом или прокаинамидом*.
результаты генетического тестирования отрицательные (желательно, но не обязательно, т.к. мутация SCN5A обнаруживается только в 20-30% пробандов с истинным с. Бругада).	результаты генетического тестирования положительные (желательно, но не обязательно, т.к. мутация SCN5A обнаруживается только в 20-30% пробандов с истинным с. Бругада).

Примечание: \*Провокационный тест не является достоверным, если в течение последних 96 часов производились хирургические манипуляции на выносящем тракте правого желудочка.

в стационаре у пациентки был заподозрен ОКС, однако при обследовании данные за ишемию миокарда получены не были, а на ЭКГ зафиксированы изменения, характерные для с. Бругада, тест с флекаинидом был также положительным. После отмены ламотриджина через 2 недели повторный тест был отрицательным, что подтверждает фенокопию, но остается непонятен механизм ее возникновения, так как ламотриджин является пресинаптическим блокатором  $\text{Na}^+$  каналов нейронов головного мозга и тормозит высвобождение глутамата. Возможно, данный препарат способен связываться и с  $\text{Na}^+$  каналами кардиомиоцитов, либо, тормозя процессы возбуждения в коре, активирует парасимпатическую ВНС и провоцирует изменения на ЭКГ. Свой вклад могли также внести структурные изменения в миокарде пациентки, возникшие вследствие АГ.

Еще один яркий пример фенокопии и, как следствие, обратимых Бругада-подобных изменений на ЭКГ продемонстрировали Genaro et al [13], опубликовав клинический случай мужчины, поступившего в приемное отделение с 15-дневной диареей. На ЭКГ был зарегистрирован паттерн с. Бругада 1 типа (рис. 5, panel A), а также гипокалиемия и ацидоз. После коррекции метаболических нарушений ЭКГ-паттерн исчез (рис. 5, panel B). В течение пребывания в стационаре развился повторный эпизод диареи, сопровождаемый гипокалиемией без ацидоза, так же был зарегистрирован паттерн с. Бругада 1 типа (рис. 5, panel C), исчезнувший после коррекции уровня калия (рис. 5, panel D).

Причиной подобных изменений на ЭКГ могло послужить конкурентное взаимодействие  $\text{K}^+$  и  $\text{Na}^+$ : внеклеточный  $\text{Na}^+$  является потенциальным блокатором  $\text{K}^+$  каналов ( $\text{K}^+$  конкурирует с  $\text{Na}^+$  за связь с каналом  $\text{I}_{\text{Kr}}$ ), этот механизм особенно активен при гипокалиемии. Увеличивается ингибирование входящего  $\text{K}^+$  тока, и, как следствие, замедляется реполяризация.

## Синдром Бругада и миокардит

Отдельного внимания заслуживает сочетание с. Бругада и миокардита. Ранее единая концепция о «первичной электрической болезни сердца» и отсутствии структурных изменений его стенок при данном синдроме все больше подвергается сомнению. Пока не представляется возможным утверждать, что Бругада-паттерн на ЭКГ может возникать только лишь при морфологических изменениях и повреждениях кардиомиоцитов, но накоплены данные об их параллельном возникновении и предположительной связи. Так, Frustaci [14] представил работу, демонстрирующую неоднородность причин и наличие морфологического субстрата с. Бругада. Было исследовано 18 пациентов с клинически верифицированным с. Бругада, при неинвазивном исследовании патологии не выявлено. 7 пациентов из 18 перенесли ФЖ, 7 пациентов — ЖТ и 4 — эпизод синкопэ, причем у 4 пациентов аритмические события возникли на фоне лихорадки. Все пациенты подверглись катетеризации сердца, коронаро- и вентрикулографии, бивентрикулярной ЭМБ, генетическому исследованию на предмет носительства гена  $\text{SCN5A}$ . Микроаневризмы были найдены в ПЖ у 7 и в ЛЖ у 4 пациентов. Правожелудочковый миокардит был обнаружен у 14 пациентов, у 4-х из них выделен геном вируса (2 случая Коксаки В3, вирус Эпштейн-Барр и парвовирус В19). Генетические мутации в гене  $\text{SCN5A}$  (in vitro они вызывали нарушение функции кодируемых белков — снижение внутриклеточного тока  $\text{Na}$ ) были обнаружены только у 4 обследуемых, причем у 1 пациента также диагностирована АДПЖ. У остальных 3 пациентов присутствовали кардиомиопатические изменения: при гистологическом исследовании обнаружена дегенерация цитоплазмы кардиомиоцитов, увеличение числа апоптотических кардиомиоцитов в правом и левом желудочках. Несмотря на отсутствие патологии при неинвазивном исследовании, ЭМБ диагностирова-

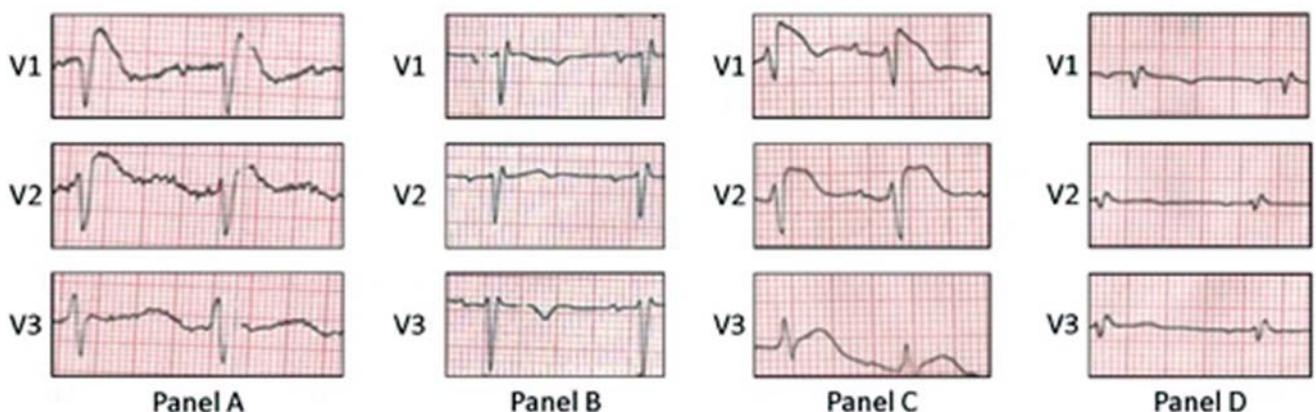


Рисунок 5. Фенокопия с. Бругада на фоне гипокалиемии и ацидоза

ла структурные изменения у всех 18 пациентов с с. Бругада. Мутации в гене *SCN5A*, обнаруженные у 4 из 18, могли вызвать скрытые структурные аномалии кардиомиоцитов, что привело к манифестации аритмии. У 8 пациентов без мутации элевация ST исчезла и далее не появлялась после выписки из стационара. В течение 3 лет аритмические события (ЖТ) наблюдались только у пациента с АДПЖ. По предположению авторов, возможным механизмом, связывающим дисфункцию  $\text{Na}^+$  каналов и повреждение клеток, является нарушение гомеостаза  $\text{Na}^+$  в кардиомиоците, так как, через действие  $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$  и  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$  обмена,  $\text{Na}^+$  влияет на внутриклеточный рН и гомеостаз  $\text{Ca}^{2+}$ , что, в свою очередь, нарушает электромеханическое сопряжение и механизмы продуцирования энергии. На основании этого предполагается, что аритмические события при с. Бругада возникают при повреждении (апоптозе) достаточного числа клеток, и становится понятно, почему, хотя дефект наследственный, манифестирует он в зрелом возрасте, и почему у некоторых пациентов клеточное повреждение сочетается, а, возможно, и приводит к морфофункциональным аномалиям — известны сочетания с. Бругада и АДПЖ/ДКМП/феномена ранней реполяризации и др.

Другие авторы (Bezzina CR, Rook MB и др.) [15] представили случай семейной формы сочетания клинически значимой мутации гена *SCN5A* с ДКМП и дегенеративным поражением проводящей системы сердца, клинически проявляющегося повторными приступами полиморфной тахикардии с широкими комплексами QRS.

Помимо сочетания миокардита и с. Бругада обращают на себя внимание работы, где анализируется связь клинической манифестации синдрома и воспаления: Aim'e Bonny с соавторами [16] продемонстрировали корреляцию уровня СРБ ( $\geq 2\text{мг/л}$ ) с появлением симптомов при с. Бругада. И хотя эти данные являются спорными в связи с неспецифичностью и недоказанностью собственно кардиального воспаления, в других работах миокардит был верифицирован. Juhasz [17] представил клинический случай молодого пациента с легкой инфекцией ВДП, у которого после выздоровления возник эпизод синкопэ, д-з с. Бругада. Через несколько недель — ВСС, гистологически выявлен миокардит, ассоциированный с парвовирусом В19. Vuob, Siaplaouras и др. [18] описали случай пациента с клинической смертью, после успешной реанимации которого на ЭКГ выявлен с. Бругада. При проведении МРТ обнаружено усиление сигнала в миокарде ЛЖ, ЭМБ показала локальное воспаление в миокарде, ассоциированное с парвовирусом В19. Данные исследования заставляют задуматься о возможной этиологической роли миокардита в патогенезе с. Бругада. Воспалительные изменения миокарда уже продемонстрировали свое значение в клиническом ухудшении у пациен-

тов с ГКМП [19], провокации жизнеугрожающих нарушений ритма при феномене ранней реполяризации, синдроме укороченного QT и, собственно, с. Бругада [20]. По мнению Patane [21], поиск миокардита будет представлять интерес у больных с каналопатиями и ФЖ, а также поиск каналопатии у пациентов с ФЖ при миокардите, так как воспаление может выявлять скрытую дисфункцию ионных каналов [22].

Каковы же возможные механизмы возникновения аритмии при воспалительных изменениях миокарда? Наиболее простым объяснением представляется вирус-индуцированный фиброз вследствие гибели кардиомиоцитов и их вторичная гипертрофия, а также воспалительный ацидоз в стенке сердца (при снижении рН возникает деполяризация клеток за счет истощения АТФ и открытия АТФ-зависимых  $\text{K}^+$  каналов). Данные причины вызывают расщепление волны деполяризации и замедление ПД и способствуют возникновению желудочковой тахикардии по типу re-entry. Yuko Wakisaka с соавторами [23] установили, что дисфункция каналов при миокардите дифференцирована: во время острой фазы уменьшается экспрессия белка, ответственного за медленные  $\text{K}^+$  каналы (снижается  $\text{K}^+$  ток). Предполагается, что это запускает электрическое и структурное ремоделирование сердца. Во время хронической же фазы снижается экспрессия белков SERCA2a и RyR2, что может приводить к перегрузке  $\text{Ca}^{2+}$  и возникновению триггерных экстрасистол по типу поздних постдеполяризаций.

Не менее интересные данные продемонстрировали Huelim Park et al<sup>24</sup>, используя в качестве модели аутоиммунный миокардит: аритмогенные механизмы при миокардиальном воспалении включают в себя удлинение ПД, его дисперсию, причем данные изменения нивелировались назначением стероидов. Эти эффекты могут быть связаны с увеличением воспалительных маркеров (IL6, TNF $\alpha$ ) и активацией кальмодулин-зависимой киназы (CaMKII), RyR2 и фосфоламбана, так как их повышение, по сравнению с контрольной группой, было ассоциировано с миокардитом и тоже нивелировалось стероидами.

Таким образом, можно предполагать, что изменение длительности ПД и активности ионных каналов при миокардите ведет к клинической манифестации с. Бругада и появлению характерного ЭКГ-паттерна у генетически предрасположенных пациентов. Повреждение и апоптоз кардиомиоцитов при миокардите может ускорять «накопление повреждений» при с. Бругада, согласно предположению Frustaci [24], усиливая дисперсию длительности ПД. Важность исследования этой проблемы состоит в риске возникновения фатальных желудочковых аритмий и невозможности (на данный момент) предсказать их манифестацию и повторное появление.

## Клинический случай

Хотелось бы представить собственное наблюдение сочетания с. Бругада и вероятного миокардита.

Пациентка С. 42 лет, поступила в ФТК им. В.Н. Виноградова 30.09.2015 с жалобами на периодическое ощущение сердцебиения, слабость, головокружение и потливость. В анамнезе обращали на себя внимание приступы сердцебиения с 2010г. после перенесенной пневмонии, которые, по данным холтеровского мониторирования, были расценены как НЖЭС, а так же недавний (06.09.15) эпизод пресинкопэ на фоне психоэмоционального стресса. Во время данного эпизода на ЭКГ диагностирована ЖТ с частотой 150 ударов в минуту, ритм восстановлен с помощью ЭИТ. Сразу после восстановления ритма на ЭКГ возникли изменения, подобные синдрому Бругада (рис. 6), по поводу чего больной было выполнено ЭФИ и проба с новокаиномидом, но изменения на ЭКГ воспроизвести не удалось. Больная переведена в ФТК им. В.Н.Виноградова, при поступлении: состояние удовлетворительное, обращали на себя внимание умеренно влажные кожные покровы

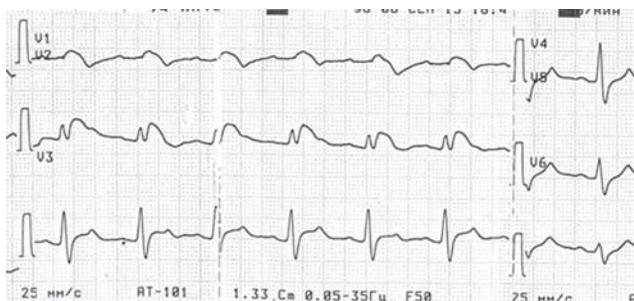


Рисунок 6. ЭКГ от 06.09.15 после ЭИТ

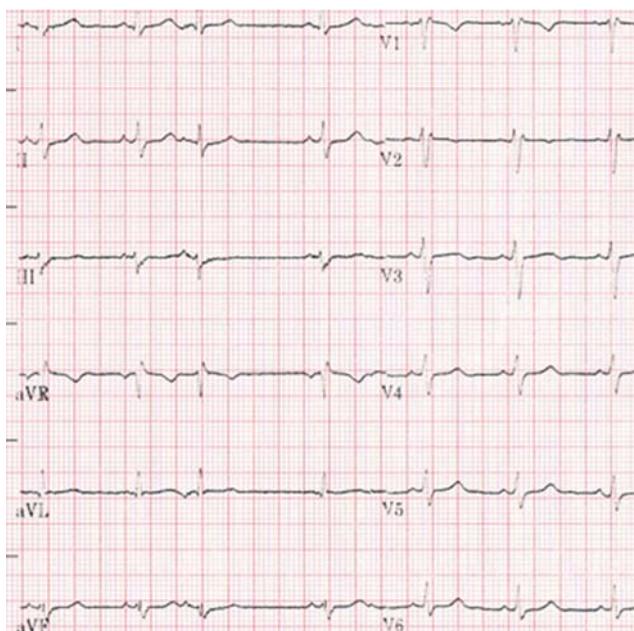


Рисунок 7. ЭКГ при поступлении

нормальной окраски, дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 18/мин. ЧСС 80/мин. Границы сердца не расширены, тоны ясные, частые экстрасистолы, мягкий короткий систолический шум на верхушке.

Лабораторные исследования: ОАК, БХ анализ крови, коагулограмма, ОАМ без патологии, HbS Ag, anti HCV, RW отрицательно, антитела к ВИЧ 1,2 не выявлены. АСЛО 0 МЕ/мл, СРБ отрицательный, РФ отрицательный. Антитела к двуспиральной ДНК 1,86 МЕ/мл (0-20 МЕ/мл). Т3, Т4, анти-ТПО — норма.

Инструментальные исследования: Rh ОГК: без кардиальной патологии. ЭХО-КГ: без патологии.

ЭКГ при поступлении: НЖЭС, НБПН пучка Гиса (рис. 7). Отрицательный Т V1-V2. ЭКГ по Холтеру на чистом фоне: синусовый ритм, НЖЭС 15700/сут, в т.ч. аберрантные 6000. Куплетов 2, эпизодов бигеминии 2905, тригеминии 2525.

ЭКГ по Холтеру на фоне приема этацизина 50мг/сут: синусовый ритм НЖЭС по типу аберрантных 8484/сут.

ЭКГ на фоне приема этацизина 150мг/сут.: ПБПН пучка Гиса. Сводчатая элевация сегмента ST (3мм) V1-V3, инверсия зубца Т V1-V3 (рис. 8).

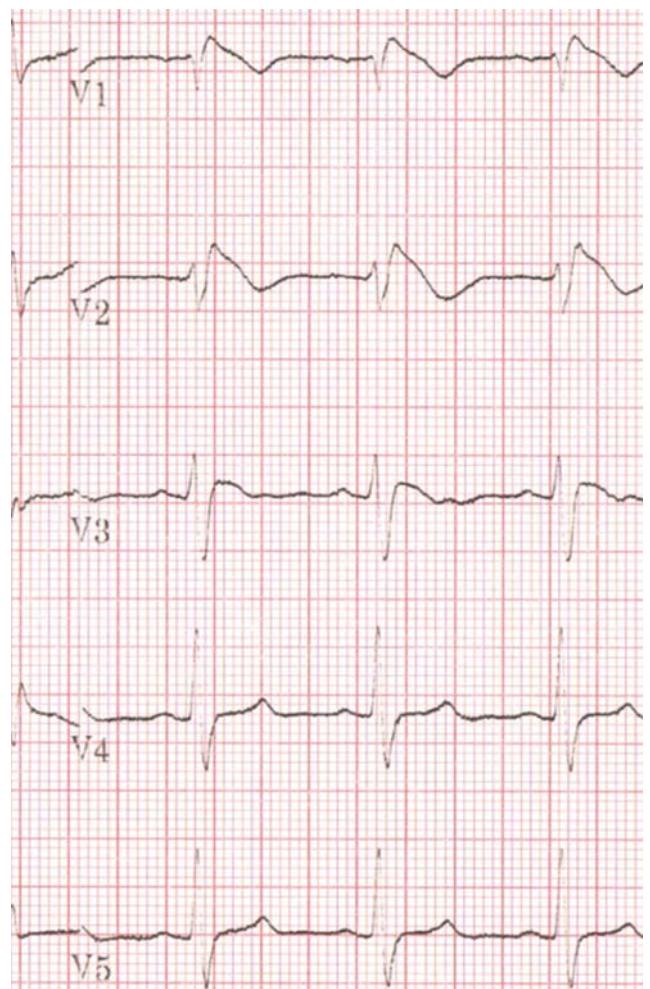


Рисунок 8. ЭКГ на фоне приема этацизина 150мг/сут

МР-исследование сердца: Заключение: МР-признаки единичных участков гипо-/дискинезии в трабекулярной части ПЖ и в ВОПЖ, фиброзных изменений ЛЖ неишемического генеза (отсроченное интрамиокардиальное накопление), митральной недостаточности I степени. Сократительная способность обоих желудочков сохранена. МР-критериев АДПЖ не получено. Данные изменения заставили рассмотреть вариант хронического течения миокардита как источника НЖЭС и возможного провокатора клинических проявлений с. Бругада. В связи с возможностью рецидива ЖТ эндомиокардиальная биопсия не была выполнена. Больной установлен ИКД Protecta DR. Впоследствии пациентке выполнено генетическое исследование, но клинически значимых мутаций в гене SCN5A не получено. Исследование титра антител к миокарду выявило незначительное (двукратное) повышение титра (АТ к антигенам ядер кардиомиоцитов: нет, АТ к антигенам эндотелия: 1:80, АТ к антигенам кардиомиоцитов: 1:80, АТ к антигенам гладкой мускулатуры: 1:80, АТ к антигенам волокон проводящей системы сердца: 1:80), что не может ни подтвердить, ни опровергнуть диагноз миокардита. В связи с невозможностью выполнения ЭМБ была проведена клиническая оценка вероятности миокардита:

- 1) по критериям ESC 2013 [25]: клинически заподозренный миокардит
- 2) по критериям, разработанным в ФТК № 1 ПМГМУ им. И.М. Сеченова [26]: высоко вероятный миокардит.

Диагноз на данный момент времени звучит так:

Основной: синдром Бругада. Хронический инфекционно-иммунный миокардит? Осложнения основного: нарушения ритма сердца: устойчивая желудочковая тахикардия с морфологией блокады ЛНПГ и верхней осью с развитием пресинкопального состояния, БПВЛНПГ. Частая наджелудочковая экстрасистолия.

Пациентка получает бисопролол 1,25 мг утром под контролем АД для уменьшения числа НЖЭС.

Нерешенным остается вопрос, действительно ли данная пациентка имеет наследственный синдром Бругада. Несмотря на положительную пробу с этацизином, следует отметить, что проводилась она на фоне высоко вероятного миокардита, а значит, не соблюдены все условия исключения фенокопии. Воспаление в миокарде могло как выявить скрытую дисфункцию ионных каналов, усилив апоптоз и неоднородность кардиомиоцитов, так и вызвать ее de novo. Если выдвинуть гипотезу о едином происхождении НЖЭС и Бругада-паттерна данной пациентки, то достаточно логичным представляется хороший клинический эффект препаратов IC класса — уменьшение числа НЖЭС вследствие блокады Na<sup>+</sup>

каналов. Почему же тогда в стенке желудочка эти препараты провоцируют дисперсию ПД и эпикардиально-эндокардиальный градиент напряжения, вызывая ЖТ и ФЖ, а в предсердиях ФП не развивается? Возможно, это связано с различием в длительности ПД предсердных кардиомиоцитов: их ПД значительно короче, чем у желудочковых, следовательно, амплитудные возможности его удлинения и укорочения меньше. Также небольшая толщина стенки предсердия и количество кардиомиоцитов просто не могут создать достаточный градиент для изменений на ЭКГ и возникновения НЖТ или ФП у данной пациентки (не стоит забывать, что часто с. Бругада сочетается с ФП [27], причем не отмечено корреляции с размером или массой ЛП). Однако, все это лишь гипотезы, требующие экспериментального подтверждения.

## Выводы

Суммируя все изложенные данные, становится понятно, что этиология и патогенез синдрома Бругада совсем не так однозначны, как представлялось ранее. Концепция первичной электрической болезни сердца применима к очень небольшому числу пациентов, имеющих данный клинический синдром, но даже у них не удастся выявить единые генетические изменения. Значительная часть больных имеет какие-либо сопутствующие нарушения ритма, дегенеративные, воспалительные изменения миокарда, кардиомиопатии или вообще внесердечную патологию, не всегда очевидную лечащему врачу. Подтверждением этому служит множество различных по происхождению фенокопий с. Бругада. Особые сложности вызывает сочетание синдрома Бругада и миокардита, и предстоит выяснить, является ли миокардит провокатором клинических проявлений синдрома, усиливая апоптоз и «накапливая» повреждения, либо вызывает каналопатию de novo, действуя на K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> и Na<sup>+</sup> каналы и запуская структурное и электрическое ремоделирование миокарда. Особую актуальность проблеме сочетания воспалительных изменений кардиомиоцитов и с. Бругада придает отсутствие прогностических критериев возникновения фатальных аритмий. Это не оставляет лечащему врачу иных возможностей профилактики нарушений ритма, кроме как установку КВД, что вносит некоторые ограничения в привычную жизнь пациентов. Возможно, что разрешение воспаления сможет убрать аритмогенный субстрат, но невозможность провести крупные исследования позволяет возлагать надежды лишь на моделирование in vitro и in vivo и анализ накапливаемых данных. Таким образом, с. Бругада остается одним из «серых кардиналов» современной аритмологии, изучение которого может открыть новые горизонты в механизмах аритмогенеза.

## Список литературы:

1. Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Киртбая Л. Н. Синдром Бругада: клеточные механизмы и подходы к лечению. Анналы аритмологии 2010. 7, 3: р. 16-30.
2. De Luna A.B., MD, PhD, Brugada J., MD, PhD, Baranchuk A., MD, Borggrefe M., MD, Guenter Breithardt, MD, Goldwasser D., MD, Lambiasi P., MD, Riera A.P., MD, PhD, Garcia-Niebla J., RN, Pastore C., MD, PhD, Oreto G., MD, McKenna W., MD, Zareba W., MD, PhD, Brugada R., MD, PhD, Brugada P., MD, PhD. Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report. Journal of Electrocardiology 2012. 45: 433–442.
3. Yan G.X., Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. Circulation 1999. 100: 166.
4. Aiba T., MD, PHD, Shimizu W., MD, PHD, Hidaka I., MS, Uemura K., MD, Noda T., MD, PHD, Zheng C., PHD, Kamiya A., MD, Inagaki M., MD, Sugimachi M., MD, PHD, Sunagawa K., MD, PHD. Cellular Basis for Trigger and Maintenance of Ventricular Fibrillation in the Brugada Syndrome Model. High-Resolution Optical Mapping Study. Journal of the American College of Cardiology 2006. 47, 10: 2074–2085.
5. Kimura M., MD, Kobayashi T., MD, Owada S., MD, Ashikaga K., MD, Higuma T., MD, Sasaki S., MD, Iwasa A., MD, Motomura S., MD, Okumura K., MD. Mechanism of ST Elevation and Ventricular Arrhythmias in an Experimental Brugada Syndrome Model. Circulation 2004. 109: 125-131.
6. Antzelevitch C., PhD, FAHA. M Cells in the Human Heart. Circ Res 2010. 106(5): 815–817.
7. Hoogendijk M.G., Potse M., Linnenbank A.C., et al. Mechanism of right precordial ST-segment elevation in structural heart disease: excitation failure by current-to-load mismatch. Heart Rhythm 2010. 7: 238.
8. Pérez-Riera A.R., Ferreira Filho C., de Abreu L.C., et al; On behalf of the International VCG Investigators Group. Do patients with electrocardiographic Brugada type 1 pattern have associated right bundle branch block? A comparative vectorcardiographic study. Europace 2012. Jan 10. [Epub ahead of print].
9. Anselm D.D., Evans J.M., Baranchuk A. Brugada phenocopy: A new electrocardiogram phenomenon. World J Cardiol. 2014 Mar 26; 6(3): 81–86.
10. Gottschalk B.H., Anselm D.D., Brugada J., Brugada P., Wilde A.A., Chiale P.A., Pérez-Riera A.R., Elizari M.V., de Luna A.B., Krahn A.D., Tan H.L., Postema P.G., Baranchuk A. Expert cardiologists cannot distinguish between Brugada phenocopy and Brugada syndrome electrocardiogram patterns. Europace 2015 Oct 25. [Epub ahead of print].
11. Anselm D.D., Baranchuk A. Brugada Phenocopy Emerging as a New Concept. Rev Esp Cardiol. 2013; 66: 755.
12. Rodrigues R., Amador P., Rassi L., et al. Padrão de Brugada em doente medicada com lamotrigina. Rev Port Cardiol. 2013;32:807-810.
13. Genaro N.R., Anselm D.D., Cervino N., Estevez A.O., Perona C., Villamil A.M., et al. Brugada Phenocopy Clinical Reproducibility Demonstrated by Recurrent Hypokalemia. Annals of Noninvasive Electrocardiology 2014 19,4: 387–390.
14. Frustaci A., MD, Priori S.G., MD, PhD, Pieroni M., MD, PhD, Chimenti C., MD, PhD, Napolitano C., MD, PhD, Rivolta I., PhD, Sanna T., MD, Bellocci F., MD, Russo M.A., MD. Cardiac Histological Substrate in Patients With Clinical Phenotype of Brugada Syndrome. Circulation 2005. 112: 3680-3687.
15. Bezzina C.R., Rook M.B., Groenewegen A., Herfst L.J., van der Wal A.C., Lam J., Jongma H.J., Wilde A.A.M., Mannens M.M. Compound heterozygosity for mutations (W156X and R225W) in SCN5A associated with severe cardiac conduction disturbances and degenerative changes in the conduction system. Circ Res 2003. 92: 159–168.
16. Bonny A., Tonet J., Marquez M.F., De Sisti A., Temfemo A., Himbert C., Gueffaf F., Larrazet F., Ditah I., Frank R., Hidden-Lucet F., Fontaine G. C-Reactive Protein Levels in the Brugada Syndrome. Cardiol Res Pract. 2011; 2011: 341521.
17. Juhasz Z., Tiszlavicz L., Kele B., Terhes G., Deak J., Rudas L., Kereszty E. Sudden cardiac death from parvovirus B19 myocarditis in a young man with Brugada syndrome. J Forensic Leg Med. 2014 Jul; 25: 8-13.
18. Buob A., Siaplaouras S., Janzen I., Schwaab B., Hammer B., Schneider G., Kandolf R., Böhm M., Jung J. Focal parvovirus B19 myocarditis in a patient with Brugada syndrome. Cardiol Rev. 2003 Jan-Feb; 11(1): 45-9.
19. Chimenti C., Russo M.A., Frustaci A., Verardo R., Caldarulo M., Acconcia M.C. Myocarditis in hypertrophic cardiomyopathy patients presenting acute clinical deterioration. Eur Heart J 2007 28 (6): 733-740.
20. Salerno F., Girerd N., Chalabreysse L., Billaud G., Lina B., Chevalier P. Myocarditis and cardiac channelopathies: A deadly association? International Journal of Cardiology 2011. 147, 3: 468 — 470.
21. Patane S., Marte F., La Rosa F.C., et al. Revelation of Brugada electrocardiographic pattern during a febrile state. Int J Cardiol 2010 Apr 1; 140(1): 19–21.
22. Chevalier P., FESC, Scridon A. Ventricular arrhythmias complicating acute myocarditis. E-journal of the ESC Council for Cardiology Practice Apr 2011. Vol 9, N° 26.
23. Wakisaka Y., Niwano S., Niwano H., Saito J., Yoshida T., Hirasawa S., Kawada H., Izumi T. Structural and electrical ventricular remodeling in rat acute myocarditis and subsequent heart failure. Cardiovascular Research 2004. 63 (4): 689-699.
24. Park H., Park H., Lim J., Oh S., Park S., MD, PhD, Pak H., MD, PhD, Lee M., MD, PhD, Joung B., MD, PhD. Arrhythmogenic Mechanisms of Autoimmune Myocarditis Associated with Inflammation and Ca<sup>2+</sup>/Calmodulin- Dependent Protein Kinase II Activation. Int J Arrhythm. 2014. 15 (2): 4-16.
25. Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E., Basso C., Gimeno-Blanes J., Felix S.B., Fu M., Heliö T., Heymans S., Jahns R., Klingel K., Linhart A., Maisch B., McKenna W., Mogensen J., Pinto Y.M., Ristic A., Schultheiss H.P., Seggewiss H., Tavazzi L., Thiene G., Yilmaz A., Charron P., Elliott P.M. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2013 Sep. 34(33): 2636-48, 2648a-2648d.
26. Благова О.В., Осипова Ю.В., Недоступ А.В., Коган Е.А. Неинвазивные диагностические критерии миокардита в сопоставлении с результатами морфологического исследования. Российский национальный конгресс кардиологов, Москва, 23 сентября 2015 г.
27. Francis J., MD, DM, FCSI, FACC and Antzelevitch C., PhD, FACC, FAHA, FHRS. Atrial Fibrillation and Brugada Syndrome. J Am Coll Cardiol. 2008. Mar 25; 51(12): 1149–1153.

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

С.М. Кавтарашвили<sup>1</sup>, С.Н. Борзакова<sup>2\*</sup>, Л.А. Харитонова<sup>2</sup>,  
В.А. Аксёнова<sup>1</sup>, М.С. Скопин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Отдел туберкулёза у детей и подростков НИИ фтизиопульмонологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, кафедра педиатрии с инфекционными болезнями у детей Факультета дополнительного профессионального образования, Москва, Россия

<sup>3</sup>Клиника № 2 МНПЦ борьбы с туберкулезом, Москва, Россия

## СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ КРОНА У РЕБЁНКА С ОЧАГОВЫМ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ

S.M. Kavtarashvili<sup>1</sup>, S.N. Borzakova<sup>2\*</sup>, L.A. Kharitonova<sup>2</sup>, V.A. Aksenova<sup>1</sup>, M.S. Scopin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of tuberculosis in children and adolescents of the Research Institute of Phthisiopulmonology of the First Moscow State Medical University named after IM Sechenov, Moscow, Russia

<sup>2</sup>The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia, Department of Pediatrics and Infectious diseases in children Faculty of continuing professional education, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Clinic No. 2 of Moscow City Scientific and Practical Center of TB control of Moscow Health Department, Moscow, Russia

## CASE OF CROHN'S DISEASE IN A CHILD WITH NODULAR PULMONARY TUBERCULOSIS

### Резюме

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — это иммунопатологические заболевания, характеризующиеся хроническим прогрессирующим воспалительно-деструктивным поражением желудочно-кишечного тракта. Этиология ВЗК остаётся неизвестной. На примере клинического наблюдения показана сложность дифференциальной диагностики между болезнью Крона и туберкулёзом кишечника у ребёнка с очаговым туберкулёзом лёгких.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, туберкулёз, кишечник, дети.

### Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is an immune-pathological disorder characterized by chronic progressive inflammatory destructive lesion of the gastrointestinal tract. The etiology of the IBD remains unknown. An example of clinical observation is presented to show the difficulty of differential diagnosis between Crohn's disease and intestinal tuberculosis (TB) in a child with nodular pulmonary TB.

**Keywords:** inflammatory bowel disease, Crohn's disease, tuberculosis, bowel, children.

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-70-77

БК — болезнь Крона, ВЗК — воспалительные заболевания кишечника, СО — слизистая оболочка, ЯК — язвенный колит

## Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) характеризуются наличием воспалительно-деструктивных процессов в кишечнике и хроническим рецидивирующим течением. ВЗК представлены язвенным колитом, болезнью Крона и более редкими формами — коллаgenoзным колитом, лимфоцитарным колитом и атипичным микроскопическим колитом [1-4, 6].

Болезнь Крона (БК) — хроническое воспалительное заболевание кишечника, поражающее в той или иной степени все части пищеварительного канала от рта до ануса и перианальных складок, для кото-

рого типичны трансмуральные поражения стенки кишечника.

Язвенный колит (ЯК) — хроническое воспалительное заболевание кишечника с преимущественной локализацией в слизистой оболочке (СО) толстого кишечника. Окончательный диагноз формы ВЗК может быть установлен только при длительном динамическом наблюдении [1-6] (табл. 1).

К симптомам, позволяющим заподозрить ВЗК, относятся: стул чаще 2-х раз в день, примесь крови и/или слизи в кале, диарея продолжительностью более 4-х недель, схваткообразные боли в животе, рецидивирующий характер болезни, частые позывы

\*Контакты. E-mail: abbsnb@mail.ru. Телефон: (495)366-26-90

Таблица 1. Эндоскопические признаки ВЗК

Болезнь Крона	Язвенный колит
<ul style="list-style-type: none"> <li>– сегментарное подострое или хроническое воспаление с преимущественным поражением дистального отдела подвздошной кишки;</li> <li>– может быть поражен весь ЖКТ;</li> <li>– гистология: трансмуральное воспаление с микроэрозиями, трещинами, изъязвлениями, гранулемами, инфильтрацией и расширением лимфатических сосудов.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– непрерывное (сплошное) поражение СО толстой кишки, почти всегда начинающееся в прямой кишке;</li> <li>– чаще распространяется проксимально, терминальный отдел подвздошной кишки вовлекается редко;</li> <li>– гистология: отсутствие трансмурального воспаления;</li> <li><i>стадия обострения</i> — гранулоцитарное воспаление с редукцией бокаловидных клеток;</li> <li><i>ремиссия</i> — возможна нормальная картина или разрежение архитектуры крипт, изолированный рост псевдополипов.</li> </ul>

к дефекации, ночная дефекация, чувство неполного опорожнения кишечника, лихорадка. Симптомы варьируют от умеренных до тяжелых в момент рецидива и могут исчезать или ослабевать в периоды ремиссий. В целом симптоматика зависит от вида вовлеченного сегмента кишечника.

ВЗК может приводить к развитию осложнений: кишечное кровотечение, прободение кишечника, внутрибрюшинные абсцессы при БК, стриктуры и обструкция (уменьшение просвета кишечника может возникать при остром воспалении и отеке, а также вследствие хронического фиброза), фистулы и периаанальная болезнь, токсический мегаколон, злокачественное перерождение [12].

Дифференциальный диагноз БК необходимо проводить со следующими заболеваниями: инфекции, вызванными *Yersinia sp.*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, хламидиоз, амебиаз, туберкулез, оппортунистические инфекции при СПИД; псевдомембранозный колит; эозинофильный гастроэнтерит; ишемический колит; воспалительный процесс в отключённой кишке; реакция «трансплантат против хозяина»; радиационный колит; медикаментозный колит; эндемическая спру; болезнь Бехчета (системный васкулит); синдром раздражённого кишечника [9, 12].

В основе патогенеза ВЗК лежит нарушение баланса между про- и противовоспалительными цитокинами, продолжительная активация иммунной системы кишечника. Поэтому основная цель терапии при ВЗК — это подавление патологической активности и восстановление нормального баланса иммунной системы. Этим объясняется эффективность применения препаратов 5-АСК (месалазин), системных кортикостероидов, азатиоприна, моноклональных антител [9]. При наличии осложнений проводится хирургическое лечение [1-7].

## ВЗК и туберкулёз

Учитывая сходство клинических проявлений ВЗК и туберкулёза кишечника, Всемирная Гастроэнтерологическая Организация рекомендует [2]:

- Диагноз туберкулёза кишечника должен быть исключен до установления диагноза ВЗК.

- В популяциях высокого риска развития туберкулёза оправдана пробная терапия противотуберкулезными препаратами при отмене терапии стероидами.
- Последовательность развития симптомов при туберкулезе: лихорадка, абдоминальная боль, диарея; при БК — абдоминальная боль, диарея, лихорадка (последняя часто отсутствует).
- Необходимо помнить, что при туберкулезе отмечается постоянный характер заболевания, а при БК обострения чередуются с ремиссиями.
- При туберкулезе могут наблюдаться асцит и спленомегалия, но эти симптомы редко встречаются при БК.

Для установления диагноза требуется комплексное обследование и динамическое наблюдение за больным (табл. 2).

## Клиническое наблюдение

Ребёнок Г-н, 16 лет, поступил в детско-подростковом отделении Университетской клиники НИИ фтизиопульмонологии 24.12.14 г. с жалобами на заложенность носа, редкий кашель, боли в животе, слабость, тошноту. Мальчик постоянно проживает в Татарстане.

**Из анамнеза известно, что** в марте 2014 г. появился учащенный стул до 5 раз в сутки от водянистой до кашицеобразной консистенции, боли в животе перед дефекацией, ночные дефекации (1-2 раза за ночь). На фоне лечения Энтерофурилом отмечалось кратковременное улучшение. С 22.08.14 г. по 29.08.14 г. находился на лечении в гастроэнтерологическом отделении ДРКБ (Казань) с диагнозом: Хронический гастроэнтероэнтерит, стадия обострения. Гипотония кардии. Гастроптоз. ДГР. Хронический холецистит, стадия обострения. Неспецифический язвенный колит? Сальмонеллёз, энтероколитическая форма, средней степени тяжести. Бактериологический посев кала от 24.08.14 — выделена *Salmonella enteritidis*.

Проведена *колоноскопия* (28.08.14): Слизистая толстой кишки от ануса до селезёночного угла — яркая гиперемия, выражен отёк, гаустрация не прослеживается, слизистая местами бугристая, сосудистый рисунок в нижней трети прямой кишки смазан, прок-

Таблица 2. Различия между туберкулезом и болезнью Крона [2, 8-10, 12]

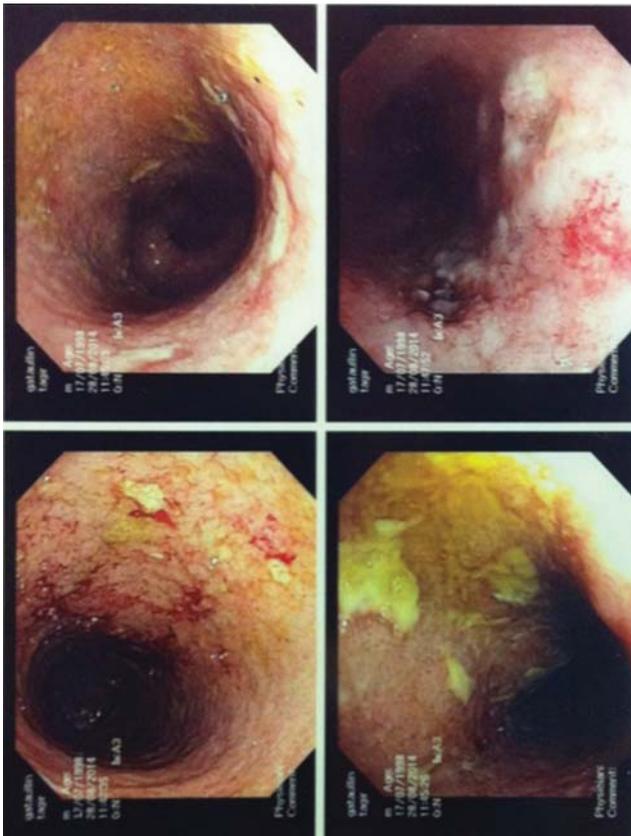
	Туберкулез	БК
<b>Клинические симптомы</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Туберкулез в анамнезе, или заболевание, протекающее в настоящее время</li> <li>– Наличие контакта с больными туберкулезом</li> <li>– Фистулы гораздо реже</li> <li>– Абдоминальные абсцессы</li> <li>– Изменения при рентгенографическом исследовании грудной клетки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Фистулы</li> <li>Абсцесс стенки кишечника</li> <li>Анальные периректальные изменения</li> <li>Кровянистый стул</li> <li>Перфорация кишечника</li> <li>Рецидивирование после резекции кишки</li> </ul>
<b>Эндоскопические симптомы</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Поверхностные, поперечные язвы неправильной формы без преобладающего сегментарного распространения</li> <li>– Псевдополипы</li> <li>– Слепая кишка &gt; подвздошной кишки</li> <li>– Вовлечение илеоцекального клапана (наличие щели)</li> <li>– Милиарные высыпания на брюшине</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Могут выглядеть как изменения при туберкулезе</li> <li>– Горизонтальное изъязвление</li> <li>– «Бульжная мостовая»</li> <li>– Афтозные язвы</li> <li>– Подвздошная кишка &gt; слепой кишки</li> <li>– Илеоцекальный клапан может быть стенозирован или изъязвлен</li> </ul>
<b>Гистопатологические симптомы</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Крупные, плотные, сливающиеся гранулемы</li> <li>– Подслизистые гранулемы</li> <li>– Казеозный некроз и подслизистый стеноз</li> <li>– Казеозные изменения в кишечной стенке и увеличение брыжеечных лимфатических узлов</li> <li>– Позитивный тест на кислотоустойчивые бактерии</li> <li>– Диспропорциональное подслизистое воспаление</li> <li>– Полоски эпителиоидных гистиоцитов выстилают поверхность язв</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Неказеозные гранулемы/некроз может выявляться практически у 50% пациентов</li> </ul>
<b>Специфические исследования</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Выявление МБТ: методами бактериоскопии по Цилю-Нильсену люминесцентной микроскопии, культуральное исследование, использования ВАСТЕС-системы, метода полимеразно-цепной реакции (ПЦР), иммуногистохимическим методом. Материал для исследования: мокрота, промывные воды бронхов и каловые массы, ткани и асцитическая жидкость.</li> <li>– Туберкулинодиагностика</li> <li>– Диаскин-тест</li> <li>– Сывороточное исследование антител к PPD</li> <li>– Исследование ИФН-γ (квантифероновый тест, гамма-интерфероновый тест)</li> <li>– Рентгенография грудной клетки для исключения туберкулеза легких</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Анти-Saccharomyces cerevisiae антитела и перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (pANCA) не имеют значения при дифференциальном диагнозе двух состояний, но значимы для разграничения ЯК и БК</li> </ul>
<b>Визуальные методы исследования</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Слепая кишка &gt; подвздошной кишки</li> <li>– Асимметричное утолщение</li> <li>– Асцит</li> <li>– Маленькие перицекальные лимфатические узлы</li> <li>– Брыжеечные узлы &gt; 1 см с кальцификацией и центральным разжижением</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Подвздошная кишка &gt; слепой кишки</li> <li>– Симметричное утолщение</li> <li>– Брыжеечные узлы 3–8 мм</li> </ul>

симальнее — не просматривается. На всём протяжении наложения желтоватой слизи, местами — дефекты слизистой от 3 до 6–8 мм с фибрином (рис. 1), в сигме — единичное полиповидное образование 5–6 мм 3 типа. Выполнена биопсия. Контактная кровоточивость умеренная. **Заключение:** нельзя исключить неспецифический язвенный колит.

**Патогистологическое исследование биоптатов:** Во всех фрагментах слизистой толстой кишки выраженная полиморфно-клеточная лейкоцитарная инфильтрация в собственной пластинке. Неравномерная плотность расположения крипт. Деформация крипт, ветвление единичных крипт. В отдельных криптах явления криптита. Крипт-абсцессов не видно. Единичные мелкие эрозии слизистой. По исследованному материалу можно предположить неспецифический язвенный колит.

Получал лечение: стол № 5, креон, урсосан, бактисубтил, мотилиум, специфической терапии ЯК не получал. Выписан с улучшением — боли в животе купировались, но сохранялся неустойчивый стул до 5 раз в сутки, ночные дефекации. После выписки наблюдался у инфекциониста по месту жительства, получал Цефантрал (цефотаксим) по поводу сальмонеллёза. Бактериологический посев кала — 3-х кратное отрицательный.

С 07.10.14 по 17.10.14 повторное стационарное лечение и обследование в ДРКБ. При обследовании: лейкоцитоз 11,48 тыс/л, ускорение СОЭ до 24 мм/ч, снижен уровень альбуминов до 32 г/л (норма 35–50 г/л), СРБ 0,35 мг/дл. Диагноз при выписке: НЯК, левосторонний, средней степени тяжести, активная фаза. На фоне лечения (метронидазол, смекта, саломальк per os и per rectum, мезим) состояние улучши-



**Рисунок 1.** Эндоскопическая картина слизистой оболочки толстой кишки (нисходящая ободочная и сигмовидная) от 28.08.2014.

лось: уменьшилась кратность стула до 2 раз в сутки, стул кашицеобразный, ночные дефекации купировались. Дома получал салофальк per os 3 г/сут, ректально 1 г/сут.

18.10.14 резко ухудшилось состояние — рвота, боли в животе, учащение стула, признаки гемоколита, фебрильная лихорадка, боли в горле.

20.10.14 госпитализирован в ДРКБ. В динамике нарастала слабость, похудание, участился стул до 20-24 раз в сутки, все порции кала с примесью крови. При обследовании: гемоглобин снизился до 90 г/л, лейкоцитоз 11,08 тыс/л, тромбоцитоз 406 тыс/л, нарастание СОЭ до 68 мм/ч, СРБ до 5,4 мг/дл. Бактериологический посев кала от 22.10.14 — патогенных м/о семейства кишечных не обнаружено.

**Колоноскопия (27.10.14):** колоноскоп проведён до средних отделов сигмовидной кишки. Слизистая прямой кишки — сосудистый рисунок усилен, больше за счёт венозного компонента, проксимальнее (до дистальной трети сигмы) — отёк, гиперемия, сосудистый рисунок смазан, единичные полиповидные образования 3-4 мм, складки сглажены, контактная кровоточивость не выражена. Ещё проксимальнее 2/3 сигмы — отёк, множественные язвы с ровными краями, глубиной до 4-5 мм, местами практически

циркулярные, выполнена биопсия. Заключение: по эндоскопической картине нельзя исключить болезнь Крона. *Патогистологическое исследование (29.10.14)* в исследованных препаратах слизистой тонкой кишки данных за болезнь Крона нет. Мелкие кровоизлияния в ворсинках слизистой. Минимальная лимфоплазмоцитарная инфильтрация в собственной пластинке. В препаратах толстой кишки к изменениям от 02.09.14 добавилась гигантоклеточная трансформация клеток (вероятно, ЦМВИ).

Получал лечение: Инфузионная терапия, метронидазол (20-29.10.14), цефтриаксон (20-22.10.14), цiproфлоксацин (22-29.10.14), сульцеф (с 29.10.14), салофальк (4г/сут), креон, смекта, аминокaproновая кислота (20-23.10.14), дицинон, но-шпа, квамател (23-29.10.14), преднизолон в/в (4 мг/кг/сут с 24.10.14), азатиоприн (75 мг/кг с 24.10.14), курантил, нексиум (с 29.10.14 в/в). На фоне проводимой терапии состояние с некоторой положительной динамикой: стал активнее, появился аппетит, нормализовалась температура тела, уменьшилась кратность стула с 18-20 до 5-6 раз в день, примесь крови в стуле значительно уменьшилась, сохранялась в виде небольшого объёма и не в каждой порции, в крови уменьшились признаки воспалительной активности. Но сохранялись боли в животе, ложные позывы на дефекацию. В ночь на 29.10.14 — ухудшение состояния: резко усилились боли в животе, на обзорной рентгенограмме органов брюшной полости — пневмоперитонеум и признаки непроходимости кишечника, на УЗИ — межпеченочная жидкость с гиперэхогенными включениями. С подозрением на перитонит, перфорацию кишечника взят на операцию в экстренном порядке.

29.10.14 выполнена *лапаротомия*: в брюшной полости во всех отделах раздутые петли кишечника, фибрин, гнойный выпот с каловыми массами. При ревизии тонкой кишки выявлена резкая инфильтрация, гиперемия, отёк с предперфорациями в виде темных пятен и дряблой кишечной стенки и перфоративным отверстием на предбрыжеечном крае с неровными краями. Выполнена резекция терминального отдела подвздошной кишки в пределах неизменённой кишки и илеоцекального угла до середины восходящей ободочной кишки. Культи ободочной кишки ушита. Тонкая кишка выведена через отдельный разрез в правом подвздошье в виде одноствольной стомы. При ревизии толстой кишки — видимых изменений не обнаружено. *Патогистологическое исследование операционного материала (илеоцекальный угол, слепая кишка длина 10 см, аппендикс 6,5 см, тонкая кишка 50 см) (30.10.14):* Ткани уплотнены, на брюшине налёт фибрина, в области тонкой кишки две перфорации неправильной формы 2 см и 1 см, стенка гиперемирована, кровоизлияния, язвенные дефекты неправильной формы. В тонкой кишке, аппендиксе и толстой кишке обнаружены язвенно-некротические изменения с лейкоцитарной инфильтрацией всех

слоев, крипт-абсцессы. Буллёзные изменения слизистой толстой кишки, гигантоклеточная трансформация эпителия и эндотелия сосудов (ЦМВ?). Перитонит. Гнойный оментит. **Заключение:** можно предположить наслоение ЦМВ на неспецифический язвенный колит. У ребёнка с ВЗК (вероятнее всего НЯК) на фоне присоединения вирусной инфекции — сильнейшее обострение с развитием тяжёлого гемоколита вследствие язвенно-воспалительного процесса, осложнённого перфорацией в районе илеоцекального угла. В послеоперационном периоде отмечалось нагноение раны, длительное заживление.

02.12.2014 проведена контрольная *колоноскопия*: Эндоскоп проведён в средние отделы сигмы. Доступная осмотру слизистая — рыхлая, с участками грануляций и псевдополипов до 4-5 мм, сосудистый рисунок местами смазан, местами деформирован, складки сглажены, видны участки рубцовой ткани. Создается впечатление о некотором сужении просвета на уровне перехода сигмы в нисходящую ободочную кишку. Контактная кровоточивость незначительная. Во время проведения эндоскопа выраженная болезненность. **Заключение:** Язвенный колит, стадия рубцевания язв. Для дальнейшего обследования и лечения направлен в гастроэнтерологическое отделение ФГБУН НЦЗД.

Госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой НЦЗД РАМН 10.12.14 — 24.12.14 г. Лабораторно: Нв=114 г/л, лейкоциты 6,31 тыс, повышение СОЭ=24 мм/ч, СРБ=до 6 мг/л, фекальный кальпротектин (биомаркер «фекального воспаления»), который коррелирует с гистологической и эндоскопической активностью заболевания) 125 мг/г (норма < 50 мг/г).

*Биохимический анализ крови* — альбумин 34 г/л (норма 32-45 г/л), С-реактивный белок однократно 6,43 мг/л (норма менее 5 мг/л), билирубин общий, прямой, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, амилаза, глюкоза, калий, натрий, мочевины, креатинин в пределах нормальных показателей.

*Обследование на герпесвирусные инфекции (ИФА)* обнаружено повышение уровня JgG к ЦМВ 140 Ед/л (норма менее 12 Ед/л), JgM — 5,7 Ед/мл (норма менее 18 Ед/л). Что можно расценить как неактивную персистирующую ЦМВ-инфекцию. Вирус простого герпеса 1,2 типа JgG положительный — более 30 (индекс в норме менее 0,9), JgM отрицательный.

*Аутоантитела:* антитела (АТ) к сахаромикетам JgG, JgA отрицательные, АТ к двухцепочечной ДНК — отрицательные, АТ к одноцепочечной ДНК — отрицательные, кардиолипин JgM, JgG — отрицательные.

Учитывая локализацию поражения — тонкая и толстая кишки, трансмуральный характер воспаления,

осложнение — прободение кишечника с развитием перитонита, воспалительные изменения по гемограмме, повышенный уровень СРБ, повышение уровня фекального кальпротектина до 125 мкг/г, можно поставить диагноз: Болезнь Крона толстой и тонкой кишки, воспалительная форма, умеренная степень активности, обострение. Состояние после оперативного лечения: лапаротомия, резекция илеоцекального угла, терминального отдела подвздошной кишки (от 29.10.14). Носитель терминальной илеостомы. Принимая во внимание высокую активность заболевания и гормонозависимость, показано назначение биологической терапии Инфликсимабом. Перед назначением биологической терапии мальчику проведена КТ органов грудной клетки для исключения туберкулёза.

*Компьютерная томография органов грудной клетки (13.12.14)* Слева в С3, субплеврально, определена группа очаговых образований с нечеткими контурами. Размеры наибольшего очага 7\*7 мм. Вокруг очагов отмечаются перифокальные изменения. Видны множественные плевропюльмональные и плевродиафрагмальные спайки. Внутригрудные лимфоузлы не увеличены. **Заключение:** КТ-картина позволяет думать об очаговой форме туберкулёза.

*Заключение фтизиатра:* Очаговый туберкулёз S3 левого лёгкого в фазе инфильтрации, «малая» форма. Туберкулёз кишечника? Рекомендовано: проведение курса специфической химиотерапии в условиях специализированного стационара. Иммуносупрессивная терапия противопоказана.

*Консультация патоморфолога в НИИ фтизиопульмонологии:* (19.12.14): в червеобразном отростке картина обострения хронического аппендицита, периаппендицит. В тонкой кишке на значительном протяжении отсутствуют ворсинки и местами эпителиальная выстилка, подслизистый слой содержит густые лимфоцитарные инфильтраты, резко расширена сосудистая сеть. Морфологические изменения документируют наличие энтерита неуточненной этиологии. Признаков гранулематозного воспаления (туберкулёз, болезнь Крона) нет.

На фоне проводимой терапии (Пентаса 4 гр, Азатиоприн 75 мг, м/к салофальк, креон, препараты кальция, некسيوم, трихопол) состояние ребенка оставалось стабильным. Рекомендовано: продолжить прием препаратов 5АСК (Пентаса) в дозе 65 мг/кг и цитостатическая терапия Азатиоприн 1,2 мг/кг. От назначения ГКС воздержаться. В отделении состояние ребёнка оставалось стабильным, в весе не прибавил.

Ребёнок переведён в туберкулёзное детско-подростковое отделение (ТДПО) Университетской клинической больницы (УКБ) НИИ фтизиопульмонологии.

**Фтизиатрический анамнез:** БЦЖ вакцинирован в роддоме, рубец — 4 мм. Контакт с больным туберкулезом не установлен. Ранее фтизиатром обследован в 2002 г. по поводу «виража» туберкулиновых проб. Получал превентивное лечение. Последняя проба Манту в 2013 г. — 13 мм папула, 15.12.14 г. — 10 мм папула, диаскин-тест (ДСТ) от 16.05.14 г. — отрицательный, 15.12.14 г. — 10 мм гиперемия (положительный).

**При поступлении:** Общее состояние — средней степени тяжести. Подросток высокого роста, астеник. Вес 62 кг (50 перцентиль) Рост-186 см (97 перцентиль). Кожные покровы — нормальной окраски, чистые от сыпи, асена vulgaris на лице, груди, спине, плечах. По срединной линии от пупка до лобка послеоперационный шов с признаками воспаления. В правой подвздошной области илеостома. Видимые слизистые бледно-розовые. Подкожно-жировой слой — развит недостаточно, распределен равномерно, тургор тканей снижен. Периферические лимфоузлы: не увеличены. Костно-мышечная система — без видимых деформаций. Дыхание через нос — свободное. Грудная клетка — нормостеническая, аускультативно в лёгких — дыхание везикулярное, симметрично проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Язык обложен беловатым налетом. Живот — мягкий, безболезненный при пальпации. Область правого подреберья визуально не увеличена. Печень у края реберной дуги. Селезёнка не пальпируется. В правой подвздошной области колостомический мешок. Илеостома без признаков воспаления. Стул по илеостоме жидкий утром, к вечеру кашицеобразный. Область почек при пальпации и поколачивании субъективно безболезненна. Неврологический статус: без очаговой симптоматики. Менингеальных знаков нет.

## Результаты обследования:

Анализ крови общий — тенденция к нарастанию уровня СОЭ=34 мм/ч

Анализ мочи общий — эпизоды глюкозурии. Консультирован эндокринологом — глюкозурия неясной этиологии. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена на фоне патологии кишечника.

Анализ крови биохимический на фоне проводимой терапии — нарастание уровня АЛТ до 1,5 норм, что расценено как лекарственно-индуцированное поражение печени.

Анализ крови на маркеры гепатитов В, С (25.12.14): отрицательный результат.

*Микробиологические исследования:* материал (кишечное содержимое, мокрота, моча) методом люминесцент-

ной микроскопии, посев на жидкие питательные среды (ВАСТЕС-MGIT 960), твёрдые питательные среды МБТ не обнаружены.

*Антиген-специфическая индукция интерферона – гамма от 28.01.15 г.* — результат отрицательный.

Диаскин-тест (ДСТ) от 15.12.14 г. — гиперемия 10 мм (положительный).

*КТ органов брюшной полости и малого таза от 22.01.15 г.:* В дорсальных отделах среднего сегмента правой почки отмечается жидкостное образование 12 мм с кальцинацией в передней стенке. Другие органы без патологических изменений. Аденопатии брюшной полости и малого таза не отмечается.

Проведенное лечение: изониазид, пиразинамид, рифампицин, амикацин, авелокс, пиридоксин, урсосан. Учитывая снижение активности рифампицина на фоне применения азатиоприна, азатиоприн и пентаса были отменены.

*КТ органов грудной клетки от 03.02.15г (контроль):* В язычковых сегментах отмечается единичный мягкотканый субплевральный очаг. На остальном протяжении левого легкого и в правом легком без изменений. Внутригрудной аденопатии не выявлено. Жидкости в плевральных полостях не отмечено. По сравнению с КТ от 13.12.14 г. отмечается полное рассасывание очагов в С3 левого легкого. Очаг в язычковых сегментах без динамики.

На фоне проводимой терапии отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика: общее состояние при выписке удовлетворительное, уменьшились симптомы интоксикации, за период пребывания в отделении прибавил в весе 6,5 кг. Расширена диета. Жалоб не предъявляет. Послеоперационные швы по срединной линии живота без признаков острого воспаления. Живот мягкий, безболезненный, не вздут. Илеостома функционирует. Учитывая данные анамнеза («вираж» туберкулиновых проб в 2002 г.), положительный результат диаскин-теста, наличие у ребёнка очагового туберкулёза, выраженную положительную динамику со стороны интоксикационного и кишечного синдрома на фоне противотуберкулёзной терапии, нельзя исключить туберкулез кишечника. Целесообразно продолжить противотуберкулёзную терапию 4-5 препаратами до очередного КТ контроля. Выявленные изменения правой почки в виде кисты с кальцинатом и глюкозурия требуют дообследования. Выписан из отделения досрочно по просьбе пациента и мамы, с рекомендациями продолжить лечение в стационаре по месту жительства.

**Диагноз при выписке:** Очаговый туберкулез С3 левого легкого в фазе рассасывания. МБТ (-). Туберкулез кишечника. Состояние после оперативно-

го лечения: лапаротомия, резекция илеоцекального угла, терминального отдела подвздошной кишки (от 29.10.14 г.). Носитель терминальной илеостомы.

**Сопутствующий диагноз:** Болезнь Крона толстой и тонкой кишок. Дисфункция билиарного тракта. Вторичные изменения поджелудочной железы. Киста правой почки. Глюкозурия.

Рекомендации при выписке:

1. Наблюдение фтизиатра, гастроэнтеролога, эндокринолога, консультация нефролога по месту жительства.
2. Продолжить прием противотуберкулезных препаратов (изониазид, пиразинамид, рифампицин; авелокс и амикацин).

После выписки из УК НИИ фтизиопульмонологии специфической терапии по поводу болезни Крона не получал. На фоне проводимой противотуберкулезной терапии (ПТТ) отмечалась отчетливая положительная динамика — купирование очаговых изменений в лёгких, прибавка весе — 10 кг за 6 мес., улучшение общего самочувствия, нормализация характера стула.

С 15.06.2015 по 25.06.2015 находился в отделении гастроэнтерологии НЦЗД с диагнозом: Болезнь Крона толстой и тонкой кишки, воспалительная форма, ремиссия. Состояние после оперативного лечения: лапаротомия, резекция илеоцекального угла, терминального отдела подвздошной кишки (от 29.10.2014). Носитель терминальной илеостомы. Проводилась комплексное обследование. Рекомендовано: маалокс 1 мес, урсофальк 1 мес. Госпитализация в хирургическое отделение НЦЗД в сентябре 2015г для закрытия илеостомы.

22.08.2015 — 28.08.2015 — находился в хирургическом отделении ДРКБ с диагнозом: Стеноз илеостомы. Частичная низкая кишечная непроходимость. Проводилась консервативная терапия с положительным эффектом.

01.09.15-08.09.15 находился в хирургическое отделение для проведения дообследования и решения вопроса о закрытии илеостомы.

Данные обследования: Анализ кала на токсины *Clostridium difficile* (табл. 3).

**Таблица 3.** Анализ кала на токсины *Clostridium difficile*

дата	02.09.15	07.09.15
кlostридии (токсин А)	положительный	положительный
кlostридии (токсин В)	отрицательный	положительный

По поводу инфекции, вызванной *Cl. Difficile*, назначен Ванкомицин курсом 7 дней.

**Колоноскопия (07.09.2015):** осмотр через стому подвздошной кишки — слизистая оболочка бледно-розовая, сосудистый рисунок сохранен, складки без особенностей; восходящая, поперечно-ободочная, нисходящая, содержимое сигмовидной кишки — слизисто-гнойный секрет, слизистая оболочка отёчная с геморрагическим компонентом, усиливающимся при инсуффляции воздухом; сосудистый рисунок смазан, складки утолщены; тонус кишки снижен. Прямая кишка: просвет сохранён, без содержимого, слизистая оболочка отёчная с геморрагическим компонентом, усиливающимся при инсуффляции воздухом; сосудистый рисунок усилен; складки утолщены, тонус кишки снижен; маргинальные столбы отёчные, наружный анальный сфинктер без особенностей. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** распространённый колит, сигмоидит, проктит с геморрагическим компонентом.

**ФЭГДС (07.09.2015) ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Терминальный эзофагит. Распространённый гастрит. Дуоденит. Еюнит.

Анализ крови общий — Нв=141 г/л, лейко=6,55 тыс, СОЭ=9 мм/ч

Анализ мочи общий — без воспалительных изменений, глюкоза в норме

Биохимический анализ крови — билирубин общий, прямой, АЛТ, АСТ, глюкоза, амилаза, креатинин, мочевины — в пределах нормы

Учитывая воспалительные изменения в отключённой кишке, явления *Cl. Difficile*-ассоциированной инфекции, решено воздержаться от операции по закрытию илеостомы. Рекомендовано возобновить специфическую терапию ВЗК: Пентаса 1500 мг 3 раза в день постоянно, микроклизмы Салофальк 2г на ночь через день. Продолжить противотуберкулезную терапию. Госпитализация в хирургическое отделение НЦЗД в марте 2016г.

## Обсуждение

На данном клиническом примере показано, как сложна дифференциальная диагностика между разными формами ВЗК (язвенный колит, болезнь Крона) и туберкулёзом кишечника. С одной стороны, учитывая локализацию участков воспалительных изменений в желудочно-кишечном тракте — тонкая и толстая кишки, гистологические данные — трансмуральный характер поражения, наличие крипт-абсцессов, осложнения — перфорация кишечника с развитием перитонита, рецидивирующее течение воспаления в кишке, можно думать о течении бо-

лезни Крона. Причинами обострения, по-видимому, являлось наслоение в августе 2014г сальмонеллёза, в октябре 2014г. — ЦМВ-инфекции, в сентябре 2015г *Cl. Difficile*-инфекции.

С другой стороны, учитывая данные анамнеза («вираж» туберкулиновых проб в 2002г.), положительный результат диаскин-теста, наличие у ребёнка очагового туберкулёза, выраженную положительную динамику со стороны интоксикационного и кишечного синдрома на фоне противотуберкулёзной терапии, нельзя исключить течение туберкулеза кишечника, что должно учитываться для определения дальнейшей тактики ведения пациента, особенно в период хирургического лечения (операция по закрытию стомы). Типичные туберкулёзные гранулёмы с казеозным некрозом обнаруживаются не более чем в 30% случаев туберкулёза кишечника. Для подтверждения диагноза «Туберкулёз кишечника» может применяться терапия *ex juvantibus* — назначение 2–3 противотуберкулёзных препаратов в течение 1–2 месяцев с последующей оценкой эффективности. Учитывая сходство клинических проявлений ВЗК и туберкулёза кишечника, необходимо на ранних этапах обследования исключить туберкулёзную этиологию процесса. Так как назначаемое при ВЗК иммуносупрессивное лечение (азатиоприн, ГКС, препараты биологической терапии) может привести к обострению и диссеминации туберкулёзной инфекции.

Воспалительные изменения в слизистой оболочке толстой кишки на фоне носительства илеостомы можно расценить как синдром отключённой толстой кишки.

Ⓐ

### Список литературы:

1. Болезни кишечника у детей. Под редакцией проф. Запруднова А.М. М., «Анархис», 2009: 149-157
2. Воспалительная болезнь кишечника: глобальные перспективы. Практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации. Июнь 2009; 38 с.
3. Гастроэнтерология. Под редакцией Маева И.В. М., «Ремедиум», 2014: 104-107
4. Корниенко Е.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей. Москва, Прима Принт, 2014; 208 с.
5. Полуэктова Е.А. Нарушение микробиома при ВЗК. Причина или следствие. Гастроэнтерологический Силлабус. 87 Международная Весенняя Сессия Национальной Школы гастроэнтерологов, гепатологов РФА, 27,28 февраля, 1 марта 2015 года: 227-230
6. Разенак Й., Ситкин С.И. Воспалительные заболевания кишечника. Практическое руководство. Москва-Санкт-Петербург-Фрайбург, 2014; 108 с.
7. Российские рекомендации по диагностике и лечению воспалительных заболеваний кишечника. Москва, 2012; 38 с.
8. Скопин М.С. Осложнения туберкулёза органов брюшной полости и их хирургическое лечение. Автореф. дис. канд. мед. наук, Москва, 2010, 26 с.
9. Туберкулёз у детей и подростков. Руководство для врачей. Под редакцией Янченко Е.Н., Греймер М.С. Ленинград, «Медицина», 1987: 162-165
10. Фтизиатрия. Национальное руководство. Под ред. Перельман М.И. М., 2007; 329 с.
11. Шифрин О.С. ВЗК и клостридиальная инфекция. Гастро-энтерологический Силлабус. 87 Международная Весенняя Сессия Национальной Школы гастроэнтерологов, гепатологов РФА, 27,28 февраля, 1 марта 2015 года: 215-218
12. Эйнис В.Л. Туберкулёз. Клиника, профилактика и лечение/ М. Медгиз, 1961: 146-148.

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

16 апреля 2016 года прошла финальная игра VI Внутривузовской Олимпиады по Терапии «Юный Клиницист».

Олимпиада по терапии — мероприятие, проводимое в нашем ВУЗе уже 6 лет подряд. «Юный Клиницист» традиционно объединяет многих незаурядных студентов, позволяет проявить многогранность их знаний.

В играх 2015-2016 года приняли участие более 110 студентов старших курсов (команды «Метаболизм», «Винкс», «Коматозники re-entry», «Жалоб.net. Революция», «Мимиметики», «Natus Tractare», «Нестеровцы», «Пилюли», «ПИРОГИ», «Неврологический статус», «Жены Асклепия»). Отборочная игра (28 ноября 2015 года) выявила самые сильные команды, прошедшие в полуфинал.

По итогам игр третье место заняла команда «Natus Tractare», встречавшаяся в игре за третье место с командой «Пилюли».

В финале принимали участие команды «Коматозники re-entry» и «Мимиметики». Второе место у команды «Мимиметики», чемпионками в этом году стала команда «Коматозники re-entry». Поздравляем ребят с победой!

В работе жюри Олимпиады по старой традиции принимают участие чемпионы и призеры Олимпиады прошлых лет, ныне молодые специалисты, финальную игру в качестве почетного члена жюри судил **Юрий Николаевич Федулаев**, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии педиатрического факультета.

Идейным вдохновителем и автором большинства заданий Внутривузовской Олимпиады по Терапии «Юный Клиницист» является декан Международного факультета, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики **Надежда Александровна Былова**, задания также придумывают и готовят ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики **Симбирцева Анна Сергеевна**, врач-терапевт ГКБ № 24 **Денис Олегович Орлов**, подготовка и реализация симуляционного сценария — ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии лечебного факультета **Симбирцев Сергей Юрьевич**, техническое обеспечение Олимпиады — аспирант кафедры детской хирургии **Александр Анатольевич Смолякин**, фото и видео — **Юрий Викторович Лошкарев**.

Команда организаторов «Юного Клинициста» выражает благодарность всем, кто принял участие в Олимпиаде в этом году в качестве игроков и жюри и приглашает участвовать в следующем году всех желающих продемонстрировать свои теоретические и практические знания внутренней медицины.

**Н.А. Былова\***

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

**КОНТРОЛЬНАЯ РАБОТА ПО ТЕРАПИИ****ОТВЕТЫ на задачу 9, опубликованную в Томе 6,****номере 1(27)-2016 г. (стр. 70)**

- Предположительный диагноз:* эозинофильный эзофагит с внепищеводными проявлениями (бронхообструктивный синдром) и гастроэнтрит. Синдром мальабсорбции
- Тактика обследования:* гастроскопия, колоноскопия, лапароскопия, выявление эозинофильной инфильтрации в образцах биопсии, копрограмма
- Цветовой показатель:* ЦП=0,67
- Причина развития заболевания:* данное заболевание может протекать как идиопатически, так и на фоне воспалительных заболеваний кишечника, заболеваний соединительной ткани, васкулитов, употребления наркотиков, лимфопролиферативных заболеваний, паразитарных поражений
- Подходы к лечению:* для лечения используются медикаментозные методы: стероиды, ингибиторы протонной помпы, стабилизаторы мембран тучных клеток, антигистаминные препараты, антагонисты лейкотриенов, октреотид; и оперативные методы — удаление пораженных участков желудочно-кишечного тракта.

**Задача 10**

Пациентка 28 лет обратилась в поликлинику с жалобами на боли в кончиках пальцев, а также их побеление при контакте с холодной водой или воздухом. Также при попадании на морозный воздух пациентка отмечает приступы удушья.

При подробном опросе пациентка отмечает нарастание общей слабости, снижение толерантности к физическим нагрузкам, головокружение.

Указанные жалобы беспокоят пациентку в течение года.

Объективно: вес 60 кг, рост 165 см, кожные покровы и видимые слизистые бледные с желтушным оттенком, температура тела 37,5 С°, отеков, цианоза нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет.

Тоны сердца: ослабление I тона на верхушке сердца, в яремной ямке выслушивается слабый систолический шум, АД 100/60 мм.рт.ст.

Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень 10×9×8 см, селезенка 12×10 см. Симптом поколачивания отрицателен обеих сторон.

Физиологические отправления: стул регулярный, интенсивно окрашенный, моча периодически красного цвета, пациентка связывала это с менструальными выделениями — отмечает нарушение менструального цикла.

Общий анализ крови: гемоглобин 50 г/л, эритроциты  $1,6 \times 10^{12}/л$ , тромбоциты  $500 \times 10^9/л$ , лейкоциты  $11,6 \times 10^9/л$ , палочкоядерные 15%, сегментоядерные 60%, эозинофилы 1%, лимфоциты 24%, СОЭ 40 мм/ч.

Биохимический анализ крови: АЛТ 45 ед/л, АСТ 40 ед/л, общий белок 60 г/л, общий билирубин 50 мкмоль/л, прямой билирубин 2 мкмоль/л, ЛДГ 2700 ед/л, глюкоза 5,0 ммоль/л.

**Вопросы:**

- Предположите диагноз
- Предложите план обследования
- Каковы современные этапы лечения?
- Есть ли необходимость в переливании эритроцитарной массы, и каковы особые требования для переливания в данной ситуации?

\*Контакты. E-mail: mededitor@medarhive.ru. Телефон: (495) 777-41-17

## 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.