



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
ИЮНЬ 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

Чернова Ольга Александровна

o_chernova@medarhive.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ

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

Тел.: (495) 777-41-17

Научные консультанты

Медведев Владимир Эрнстович, к.м.н.

Федоров Илья Германович, 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: 10.20514/2226-6704-2016-3



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 II	3
---	---

Обзорные статьи

Л.Ю. Ильченко, С.В. Оковитый Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Часть 2	8
--	---

Н.Т. Ватутин, А.С. Смирнова, Е.О. Целикова Новые возможности в терапии сердечно- сосудистой патологии с использованием колхицина	19
---	----

О.Е. Широбоких, Н.А. Былова Пропалс митрального клапана и внезапная сердечная смерть: кто в группе риска?	25
---	----

Лекции

Я.М. Вахрушев, Н.А. Хохлачева Желчнокаменная болезнь: эпидемиология, факторы риска, особенности клинического течения, профилактика	30
---	----

Оригинальные статьи

Н.Ф. Плавунцов, В.А. Кадышев, Т.Я. Чернобровкина, Л.Н. Проскурина, Е.В. Кардонова Диагностическое значение экзантем при инфекционных заболеваниях на догоспитальном этапе	36
---	----

Г.Т. Бекенова, И.Р. Мавлянов, М.З. Ризамухамедова, Ш.А.Хасанова Оценка сравнительной эффективности и отдаленных результатов лечения больных ревматоидным артритом	42
---	----

В.В. Резван, И.С. Васильева, Н.В. Стрижова, Д.Л. Виноградов Перспективы использования отечественного препарата Дибикор (таурина) в лечении пациентов с постинфарктным кардио- склерозом и стабильной стенокардией напряжения	47
--	----

А.Л. Хохлов, Н.О. Поздняков, А.Е. Мирошников, И.Н. Царева, С.О. Поздняков Особенности клинического значения полиморфных вариантов генов eNOS и AGTR2 у пациентов с ИБС	53
--	----

А.Р. Билалова, В.В.Макашова, Г.А.Шипулин Клинико-биохимические особенности циррозов печени различного генеза	59
--	----

Н.А. Кошелева, Е.А.Горохова, М.С. Резяпкина Особенности течения расслаивающей аневризмы аорты	68
---	----

Разбор клинических случаев

Л.М. Фархутдинова, М.А. Иванова, В.Ф. Туник Гипопаратиреоз: современные представления и анализ клинического случая	71
--	----

Н.А. Былова Контрольная работа по терапии	77
--	----

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

**Н.Т. Вату́тин^{1,2}, А.С. Смирнова^{*1}, Д.В. Борт²,
Л.А. Прокопенко¹, Е.С. Узун¹**

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

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

ОБЗОР РЕКОМЕНДАЦИЙ ESC 2015 ГОДА ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЁМА СЕКМЕНТА ST. ЧАСТЬ II

N.T. Vatutin^{1,2}, A.S. Smyrnova^{*1}, D.V. Bort², L.A. Prokopenko¹, E.S. Uzun¹

¹M. Gorky Donetsk National Medical University, department of hospital therapy, Donetsk, Ukraine

²V.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 II

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-3-7

ESC — Европейское общество кардиологов, АКШ — аортокоронарное шунтирование, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II, АТФ — аденозинтрифосфат, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, БЛНПГ — 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, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъёма сегмента ST, КВГ — коронаровентрикулография, КМ — кардиомиоциты, 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, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъёма 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.

Окончание. Начало читайте в Томе 6, номере 2(28)-2016 г.

4.6 Инвазивная коронароангиография и реваскуляризация

Инвазивная коронарная ангиография и в последствии коронарная реваскуляризация применяются в большинстве случаев среди госпитализированных больных с ОКСбпST. Решение использо-

вания инвазивной стратегии должно приниматься после тщательного анализа риска для пациента. Метод реваскуляризации миокарда также должен быть подобран под конкретного пациента с учётом степени повреждения коронарного русла, сопутствующих заболеваний и анатомических особенностей.

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

4.6.1 Инвазивная коронарная ангиография

Инвазивная коронарная ангиография занимает ведущее место в диагностике и лечении ОКСбпST и позволяет врачам:

- подтвердить диагноз и необходимость назначения антитромботической терапии;
- определить место повреждения сосуда;
- назначить метод хирургического лечения (ЧКВ или АКШ);
- стратифицировать краткосрочный или долгосрочный риск пациента.

4.6.1.1 Ангиографическая картина ИБС

Ангиографическая картина ИБС у пациентов с ОКСбпST может быть разнообразной, начиная с нормальных эпикардиальных артерий до диффузного поражения коронарного русла. Показано, что около 20% пациентов с ОКСбпST не имеют поражения эпикардиальных коронарных артерий, в то время как у 80% регистрируется мультисосудистое поражение коронарного русла. При этом в 5-10% случаев ОКСбпST выявляется поражение ЛКА. Чаще всего инфаркт-зависимая артерия поражается в проксимальном и медиальном сегментах.

4.6.1.2 Идентификация пораженного сосуда

Диффузная депрессия ST, особенно выраженная в отведениях V4–V6, указывает на поражение медиальной части левой передней нисходящей артерии, в то время как изменения в отведениях V2–V3 — огибающей её ветви.

ЭхоКГ или вентрикулография также могут помочь идентифицировать пораженный сосуд, визуально оценивая сократимость стенок миокарда.

4.6.2 Сроки инвазивной стратегии

4.6.2.1 Немедленная инвазивная стратегия (<2 ч)

Пациентам с ОКСбпST, имеющими очень высокий риск, рекомендовано проведение немедленного инвазивного вмешательства (<2 ч от момента госпитализации) с целью выполнения реваскуляризации независимо от данных ЭКГ или уровня биомаркеров.

4.6.2.2 Ранняя инвазивная стратегия (<24 ч)

Под ранним инвазивным вмешательством подразумевается выполнение КВГ в течение 24 ч после госпитализации больного. В ходе ряда исследований не было выявлено существенных различий в смерти и риске развития ИМ во время проведения ранней и отсроченной инвазивной стратегии. Однако отмечено, что риск развития возвратной ишемии, срок госпитализации и количество крупных кровотечений были достоверно ниже у пациентов, которым проводилось ранее инвазивное вмешательство.

4.6.2.3 Отсроченная инвазивная стратегия (>72 ч)

Это рекомендуемая максимальная задержка проведения ангиографии у пациентов без повторения

симптомов, но имеющих, по крайней мере, один промежуточный риск.

4.6.3 Чрескожное коронарное вмешательство

Под ЧКВ подразумевают вмешательства, ведущие к увеличению просвета стенозированных коронарных артерий, которые выполняются с помощью устройств, подводимых к месту стеноза с помощью катетера. При этом лучевой артериальный доступ показал преимущество перед феморальным. К ЧКВ относят баллонную ангиопластику, имплантацию стентов, различные типы атеректомии. На сегодняшний день среди всех видов стентов неоспоримое преимущество продемонстрировали покрытые стенты нового поколения. Вне зависимости от типа стента всем пациентам рекомендовано в течение 12 мес принимать двойную антитромбоцитарную терапию. У больных с высоким ишемическим риском при отсутствии кровотечений в анамнезе данная терапия может быть продлена.

4.6.4 Аортокоронарное шунтирование

Приблизительно 10% пациентов с ОКСбпST может потребоваться АКШ. В последнее время наблюдается тенденция к снижению числа АКШ у пациентов с ОКСбпST, в то время как количество больных, подвергшихся ЧКВ, заметно увеличилось.

4.6.4.1 Рекомендации по назначению антитромбоцитарной терапии больным с ОКСбпST до проведения аортокоронарного шунтирования

Рекомендации	КР	УД
Всем пациентам, независимо от стратегии реваскуляризации, в дополнение к аспирину необходимо рекомендовать ингибиторы P2Y12 рецепторов тромбоцитов, по меньшей мере, на протяжении 12 мес при отсутствии противопоказаний к их приёму	I	A
Создание кардиологической команды (англ. «heart team») нацелено на оценивание индивидуальных ишемических рисков и рисков кровотечений, руководствуясь сроками АКШ и назначением ДАТ	I	C
Пациентам с гемодинамической нестабильностью, стойкой ишемией и «very-high-risk coronary anatomy» рекомендуется выполнить АКШ без промедления, несмотря на назначенную антитромбоцитарную терапию	I	C
После проведения АКШ рекомендован приём аспирина на протяжении 6-24 ч (при отсутствии кровотечений)	I	A
Всем пациентам перед АКШ необходимо назначить аспирин в малых дозах	I	B
Пациентам, которым планируется проведение АКШ, необходимо прекратить приём клопидогреля и тикагрелора минимум за 5 дн, а празугреля — за 7 дн до операции	IIa	B
После АКШ следует рассмотреть возобновление терапии ингибиторами P2Y12 рецепторов тромбоцитов по мере отсутствия опасности	IIa	C

Рекомендации	КР	УД
С целью сокращения временного окна проведения АКШ после отмены ингибиторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов рекомендовано проведение тестов, оценивающих функцию тромбоцитов	IIb	B

4.6.5 Ведение пациентов с кардиогенным шоком

Кардиогенный шок развивается в 3% случаев у пациентов с ОКСбпST и является наиболее частой причиной смерти. Частичная или полная окклюзия сосудов может привести к появлению тяжелой сердечной недостаточности, снижению сердечного выброса и неэффективной периферической перфузии органов.

Проведение ранней реваскуляризации рекомендовано всем пациентам с кардиогенным шоком на фоне ОКСбпST. При этом выбор стратегии реваскуляризации должен быть основан на степени, выраженности и объеме ишемического поражения, сопутствующей кардиальной патологии, выраженности дисфункции левого желудочка и наличии реваскуляризации в анамнезе.

4.6.6 Рекомендации по выполнению инвазивной коронарной ангиографии и реваскуляризации у пациентов с ОКСбпST

Рекомендации	КР	УД
Немедленное инвазивное вмешательство (< 2ч) рекомендовано пациентам, имеющим, по крайней мере, один из следующих критериев: – гемодинамическая нестабильность или кардиогенный шок – рефрактерная стенокардия – жизнеугрожающие виды аритмий или остановка сердца – механические осложнения ИМ – острая сердечная недостаточность с устойчивой стенокардией или отклонением ST – рецидивирующие динамические изменения ST-T	I	C
Раннее инвазивное вмешательство (< 24 ч) рекомендовано пациентам, имеющим, по крайней мере, один из следующих критериев: – повышенный уровень сердечного тропонина в сочетании с ИМ – динамические изменения ST-T – индекс GRACE > 140	I	A
Позднее инвазивное вмешательство (> 72 ч) рекомендовано пациентам, имеющим, по крайней мере, один из следующих критериев: – сахарный диабет – почечная недостаточность (СКФ < 60 мл/мин/1,73м ²) – снижение систолической функции левого желудочка (ФВ < 40%) – ранняя постинфарктная стенокардия – недавно выполненное ЧКВ – недавно выполненное АКШ – индекс GRACE > 109 и < 140	I	A

Рекомендации	КР	УД
Всем пациентам, которые не имеют ни одного из вышеперечисленных критериев, с целью принятия решения о необходимости выполнения инвазивной стратегии, рекомендовано проведение неинвазивного нагрузочного тестирования	I	A
В центрах, имеющих опыт выполнения лучевого артериального доступа при ЧКВ, доказано его преимущество перед феморальным	I	A
Пациента, которым планируется проведение ЧКВ, рекомендована имплантация покрытых стентов нового поколения	I	A
Пациентам, которые проходили короткий курс ДАТ (30 дн), в связи с повышенным риском кровотечения, рекомендуется имплантировать стент нового поколения с лекарственным покрытием вместо металлического	IIb	B

4.7 Особые группы пациентов

4.7.1 Рекомендации по ведению пожилых пациентов с ОКСбпST

Рекомендации	КР	УД
Подбор антитромбоцитарных препаратов у пожилых пациентов с ОКСбпST должен проводиться индивидуально в дозе, скорректированной с учетом веса и клиренса креатинина с целью уменьшения риска побочных эффектов	I	C
Выбор инвазивной стратегии для пожилых пациентов с ОКСбпST должен осуществляться с учётом наличия сопутствующих заболеваний, оценки рисков, предполагаемых продолжительности и качества жизни	IIa	A

4.7.2 Рекомендации по ведению больных сахарных диабетом на фоне ОКСбпST

Рекомендации	КР	УД
Всем пациентам с ОКС рекомендуется контролировать уровень глюкозы в крови (в первую очередь больным с СД или гипергликемией в анамнезе)	I	C
Сахароснижающая терапия должна быть назначена пациентам с ОКС, имеющим уровень глюкозы в крови >10 ммоль/л (>180мг/дл)	IIa	C
Менее строгий контроль глюкозы крови осуществляется у пациентов в остром периоде, с прогрессирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, лиц пожилого возраста	IIa	C
Медикаментозное лечение в острой фазе ОКС должно быть одинаковым у пациентов с СД и без него	I	C
У пациентов с СД инвазивная стратегия имеет преимущество перед неинвазивными методами лечения	I	A
После ЧКВ рекомендовано проведение мониторинга функции почек в течение 2-3 дней у пациентов с ХПН в анамнезе или получающих метформин	I	C
Пациентам с СД, которым планируется проведение КВГ, рекомендована имплантация стента нового поколения с лекарственным покрытием вместо металлического	I	A

Рекомендации	КР	УД
У больных с мультисосудистым поражением коронарного русла и возможным хирургическим риском рекомендовано проведение АКШ вместо ЧКВ	I	A
В группе больных с мультисосудистым поражением коронарного русла и оценкой по шкале SYNTAX <22 ЧКВ следует рассматривать в качестве альтернативы АКШ	IIa	B

4.7.3 Рекомендации по ведению пациентов с хроническими заболеваниями почек на фоне ОКСбпST

Рекомендации	КР	УД
Всем пациентам с ХБП рекомендуется проводить оценку СКФ	I	C
Антитромботическая терапия должна быть одинаковой применительно к пациентам с ХБП и без неё (с урегулированием доз при необходимости)	I	B
В зависимости от степени ренальной дисфункции рекомендуется заменить парентеральные антикоагулянты на НФГ или подобрать дозы фондапаринукса, эноксапарина, бивалирудина и ИГП Пб/Ша	I	B
Рекомендуется заменить подкожное или внутривенное введение антикоагулянтов на инфузионное введение НФГ, отрегулированного по АЧТВ при СКФ <30мл/мин/1,73м ² (для фондапаринукса — при СКФ <20мл/мин/1,73м ²)	I	C
Пациентам, перенесшим инвазивное лечение, рекомендуется проведение гидратации физическим раствором и низко- или изоосмолярными веществами	I	A
Проведение коронарной ангиографии и, при необходимости, реваскуляризации рекомендуется после тщательной оценки риска-пользы	I	B
Пациентам, которым планируется проведение КВГ, рекомендована имплантация стента нового поколения с лекарственным покрытием вместо металлического	I	B
Больным с мультисосудистым поражением коронарного русла, низким риском и предполагаемой продолжительностью жизни более 1 года рекомендовано проведение АКШ	IIa	B
Больным с мультисосудистым поражением коронарного кровотока, высокими рисками и средней продолжительностью жизни менее 1 года следует отдавать предпочтение ЧКВ	IIa	B

4.7.4 Рекомендации по ведению больных с острой сердечной недостаточностью в сочетании с ОКСбпST

Рекомендации	КР	УД
Рекомендуется немедленно выполнить эхокардиографию с целью оценки функции ЛЖ и клапанного аппарата, а также исключить возможные механические осложнения	I	C
Проведение немедленной КВГ рекомендуется пациентам с острой сердечной недостаточностью, рефрактерной стенокардией, отклонением сегмента ST или кардиогенным шоком	I	B

Рекомендации	КР	УД
Проведение немедленного ЧКВ рекомендуется пациентам с кардиогенным шоком в случае нормальной анатомии коронарного русла	I	B
Проведение АКШ рекомендуется пациентам с кардиогенным шоком в случае, когда анатомия коронарного русла не подходит для выполнения ЧКВ	I	B
ВАБК должна быть рассмотрена в качестве метода лечения у пациентов с гемодинамической нестабильностью и/или кардиогенным шоком вследствие механического осложнения	IIa	C
У пациентов с кардиогенным шоком может быть рассмотрена краткосрочная поддержка кровообращения	IIb	C
Рутинное применение ВАБК у пациентов с кардиогенным шоком не рекомендуется	III	B

4.7.4.1 Рекомендации по ведению пациентов с сердечной недостаточностью вследствие ОКСбпST

Рекомендации	КР	УД
Пациентам с ФВ ЛЖ ≤40% рекомендован приём ИАПФ/АРА с целью снижения риска смерти, повторного ИМ и госпитализации по поводу сердечной недостаточности	I	A
Пациентам с ФВ ЛЖ ≤40% рекомендован приём β-адреноблокаторов с целью снижения риска смерти, повторного ИМ и госпитализации по поводу сердечной недостаточности	I	A
Всем пациентам, имеющим признаки СН II-IV ФК по NYHA, а также ФВ ЛЖ ≤35%, рекомендован приём антагонистов минералокортикоидных рецепторов в дополнение к терапии ИАПФ/АРА и β-адреноблокаторам с целью снижения риска смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности	I	A
Пациентам с ФВ ЛЖ ≤40% рекомендован приём антагонистов минералокортикоидных рецепторов (предпочтительно эплеренона) с целью снижения риска смерти и госпитализации по поводу кардиоваскулярной патологии	I	B
Кардиоресинхронизирующая терапия и имплантация кардиовертера-дефибриллятора может быть использована у пациентов с тяжелой дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ ≤35%) несмотря на оптимальное медикаментозное лечение >40 дней после острого события без проведения реваскуляризации. Ожидаемая продолжительность жизни пациента должна составлять более 1 г	I	A

4.7.5 Рекомендации по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий и ОКСбпST

Рекомендации	КР	УД
Всем пациентам рекомендуется приём антикоагулянтов при отсутствии противопоказаний к их назначению	I	A
Всем пациентам с ФП и повышенным уровнем сердечного тропонина рекомендованы исследования для диагностики ИБС	IIa	C
Пациентам с гемодинамической нестабильностью рекомендовано проведение электрической кардиоверсии	I	C

Рекомендации	КР	УД
Для восстановления синусового ритма не в срочном порядке (стратегия контроля ритма) рекомендовано проведение электрической или фармакологической кардиоверсии. Данная стратегия должна применяться у пациентов с первым эпизодом ФП продолжительностью менее 48 ч (или у больных без признаков тромбоза ушка ЛП на эхокардиографии) или в случае приёма антикоагулянтов не менее трёх недель.	I	C
Гемодинамически стабильным пациентам рекомендовано внутривенное введение β -адреноблокаторов с целью замедления быстрого желудочкового ритма	I	C
В случае, когда использование β -адреноблокаторов не сопровождается замедлением желудочкового ритма, рекомендовано внутривенное введение сердечных гликозидов	IIb	C
Внутривенное введение антагонистов кальция типа верапамил/дилтиазем может быть назначено пациентам без признаков сердечной недостаточности, которые не принимают β -адреноблокаторы	IIb	C
Антиаритмические препараты I класса назначать не рекомендуется	III	B
Вернакалант назначать не рекомендуется	III	C

5.7.6 Рекомендации по ведению тромбоцитопении у больных с ОКСбпST

Рекомендации	КР	УД
В случае развития тромбоцитопении $<100\,000/\text{мл}$ (или снижения числа тромбоцитов $>50\%$ по сравнению с исходным уровнем), рекомендована немедленная отмена ИГП IIb/IIIa и/или гепарина (НФГ, НМГ и других продуктов гепарина)	I	C
У пациентов, принимающих ИГП IIb/IIIa, в случае развития массивного кровотечения или тяжелой бессимптомной тромбоцитопении ($<100\,000/\text{мл}$) рекомендовано переливание тромбоцитарной массы	I	C
В случае наличия или подозрения на гепарин-индуцированную тромбоцитопению рекомендуется назначение негепариновых антикоагулянтов	I	C

4.8 Длительное ведение

4.8.1 Медикаментозная терапия с целью осуществления вторичной профилактики

Вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, включающая медикаментозную терапию, изменение образа жизни, диеты, физические упражнения, отказ от курения, имеет первостепенное значение для пациентов, перенесших ОКС.

4.8.1.1 Гиполипидемическая терапия

Всем пациентам с ОКСбпST необходимо проводить интенсивную терапию статинами с целью снижения уровня ЛПНП на $\sim 50\%$.

В случае, когда после перенесенного ОКС, у пациента сохраняется уровень ЛПНП $>70\text{ мг/мл}$ ($>1,8\text{ ммоль/л}$)

несмотря на приём максимально переносимой дозы статина, рекомендовано назначение эзетимиба.

4.8.1.2 Антитромбоцитарная терапия

Продолжительность приёма антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии во время хронической фазы рассмотрена в предыдущих разделах.

4.8.1.3 Ингибиторы АПФ

Ингибиторы АПФ рекомендовано назначать всем пациентам с систолической дисфункцией ЛЖ, гипертонической болезнью или сахарным диабетом в анамнезе. В случае непереносимости ингибиторов АПФ необходимо назначить АРА.

4.8.1.4 β -адреноблокаторы

β -адреноблокаторы рекомендуется продолжать принимать пациентам с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ $\leq 40\%$) при отсутствии противопоказаний к их назначению.

4.8.1.5 Терапия антагонистами минералокортикоидных рецепторов

После перенесенного ОКСбпST рекомендовано продолжить терапию антагонистами альдостерона (эплеренон) при наличии дисфункции ЛЖ (ФВ ЛЖ $\leq 40\%$), сердечной недостаточности или сахарного диабета.

4.8.1.6 Антигипертензивная терапия

Прием антигипертензивной терапии (целевые цифры АД $<140/90\text{ мм.рт.ст}$) рекомендован в соответствии с рекомендациями.

4.8.2 Изменение образа жизни

Основные компоненты и цели сердечной реабилитации включают распределение физической нагрузки, правильное питание, отказ от курения и, при необходимости, соблюдение диеты. Обучение упражнениям должно быть предусмотрено в рамках программы реабилитации больных с ОКСбпST. Рекомендовано выполнение регулярных физических упражнений 3 раза в неделю по 30 минут. Сидячим пациентам предписаны легкие программы тренировок после предварительного тестирования с целью стратификации рисков.

Подводя итог, следует сказать, что новые рекомендации по ведению пациентов с ОКСбпST, созданные Европейским обществом кардиологов, должны стать руководством к действию для специалистов, занимающихся этой проблемой, на ближайшие несколько лет.

Ⓐ

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>

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

Л.Ю. Ильченко*¹, С.В. Оковитый²

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

²Кафедра 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 2

L.Yu. Ilchenko*¹, S.V. Okovityi²

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

²— 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 II

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-8-18

γ-ГТП — гаммаглутамилтранспептидаза, GPx — глутатионпероксидаза, MnSOD — супероксиддисмутаза, АЛТ — аланиновая аминотрансфераза, АСТ — аспарагиновая аминотрансфераза, АФСК — активные формы и соединения кислорода, ВГС — вирус гепатита С, ИР — инсулинорезистентность, КВММ — концентрация внутренних мембран митохондрий, АДГ — лактатдегидрогеназа, ЛПП — лекарственные поражения печени, ЛПС — липополисахариды, ЛС — лекарственные средства, МС — метаболический синдром, МСИ — молекулы средней массы, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, СЖК — свободные жирные кислоты, НАСГ — неалкогольный стеатогепатит, НЯ — нежелательные явления, ОАС — общая антиоксидантная способность, ОАСт — общий антиоксидантный статус, ОПМ — объемная плотность митохондрий, ПВТ — противовирусная терапия, ПГ — портальная гипертензия, ПХТ — полихимиотерапия, СОПР — слизистая оболочка полости рта, ХГВ — хронический гепатит В, ХГС — хронический гепатит С, ЦП — цирроз печени, ЩФ — щелочная фосфатаза, ЭКА — эффективная концентрация альбумина

Окончание. Начало читайте в Томе 6, номере 2(28)-2016 г.

Неалкогольная жировая болезнь печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — одно из широко распространенных заболеваний в мире, что определяет постоянный поиск оптимальных методов патогенетической терапии [24, 39]. Ожирение и сопровождающая его инсулинорезистентность (ИР) способствуют развитию НАЖБП. Во многом это связано с тем, что нарушение чувствительности тканей к инсулину приводит к развитию липолиза в жировой ткани и увеличивает продукцию свободных жирных кислот (СЖК), большая часть которых попадает в печень. Избыток СЖК в

печени запускает разнообразные процессы гормональной и метаболической адаптации к их чрезмерному поступлению и накоплению липидов в печени [15]. Главный механизм — стимуляция митохондриального и пероксисомального окисления СЖК. Их интенсивное β-окисление призвано утилизировать избыток субстрата с сопутствующим повышением продукции АТФ, расходующегося, в первую очередь, для *de novo* липогенеза и глюконеогенеза [42].

В процессе β-окисления СЖК образуется ацетил-КоА, который затем окисляется в цикле трикарбоновых кислот (цикле Кребса), с сопутствующим образованием НАДН, сукцината и ГТФ. Далее сукцинат

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

и НАДН поступают в дыхательную цепь, результатом нормальной работы которой является синтез АТФ. Большая часть электронов в дыхательной цепи транспортируются вдоль нее, чтобы достигнув цитохром С-оксидазы (дыхательный комплекс IV) при участии протонов, восстановить кислород, образуя воду. Происходящая при этом частичная утечка электронов из I и III дыхательных комплексов приводит к образованию активных форм и соединения кислорода (АФСК), например, высокоактивного гидроксильного радикала. Одновременно происходит падение активности II комплекса дыхательной цепи (сукцинатоксидаза) при несколько сниженной активности I-го дыхательного комплекса [41].

В норме гидроксильный радикал инактивируется супероксиддисмутазой (MnSOD) до перекиси водорода, которая в дальнейшем разрушается глутатионпероксидазой (GPx) при участии восстановленного глутатиона (GSH) [41, 45]. В результате основная часть образующихся в митохондриях АФСК обычно разрушается, а оставшиеся выполняют роль сигнальных молекул. Однако, любое выраженное увеличение работы митохондриальной дыхательной цепи, сопровождающееся избыточной продукцией АФСК, может приводить к сопутствующему истощению ресурсов антиоксидантной системы, снижая возможности контроля за свободнорадикальным окислением. Поэтому повышенное поступление СЖК в митохондрии ставит под угрозу нормальное функционирование митохондрий, приводя к разобщению окисления и фосфорилирования, падению синтеза АТФ, значительному увеличению митохондриальной проницаемости и сопутствующей гиперпродукцией АФСК.

В результате формируется митохондриальная дисфункция, характеризующаяся развитием тканевой гипоксии как процесса, определяющегося несоответствием энергопродукции в ходе окислительного фосфорилирования энергетическим потребностям клетки. Такая гипоксия является предиктором развития оксидативного стресса и стеатоза печени [15, 49].

Хотя фармакологические подходы к коррекции митохондриальной дисфункции при стеатозе пока разработаны недостаточно глубоко, имеются хорошо изученные способы поддержания энергопродукции в клетке при гипоксии. Так, активность II комплекса, а соответственно и работу дыхательной цепи, можно определенное время поддерживать при условии наличия в митохондриях субстрата окисления в этом звене — сукцината (янтарной кислоты).

Помимо этого, в жировой ткани, сукцинат способен подавлять липолиз и уменьшать высвобождение СЖК через специфические SUCNR1-рецепторы на мембране адипоцитов. Учитывая, что повышенный

уровень сукцината определяется при моделировании сахарного диабета и метаболического синдрома (МС) у грызунов, предполагается, что таким образом сукцинат может ограничивать липолиз при патологических состояниях, сопровождающихся избытком углеводов и СЖК [42, 43].

Учитывая, что составляющие компоненты ремаксола обладают антигипоксическим и непрямым антиоксидантным эффектами, перспективным направлением применения препарата может стать метаболическая коррекция митохондриальной дисфункции и других нарушений при НАЖБП.

В исследовании Стельмах В.В. и соавт. (2013 г), проведена оценка фармакотерапевтической эффективности и безопасности ремаксола у пациентов с НАЖБП [30]. В течение 11 дней больные основной группы (62 человека) с установленным диагнозом неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) в комплексной терапии МС получали ежедневно внутривенно капельно ремаксол по 400 мл, пациенты группы сравнения (46 человек) — адеметионин по 400 мг, разведенный в 400 мл 0,9% — физиологического раствора.

В обеих группах регистрировалось уменьшение выраженности жалоб и частоты диспепсического, болевого абдоминального и холестатического синдромов. К концу терапии регрессировал кожный зуд у всех 10% пациентов с изначально зарегистрированными жалобами на зуд, получавших ремаксол (у больных НАСГ в группе сравнения жалобы на кожный зуд отсутствовали).

Применение ремаксола также способствовало улучшению функционального состояния печени. При этом следует подчеркнуть, что у больных основной группы синдром цитолиза и холестаза исходно был более выражен, при распределении в основную группу попали более тяжелые по состоянию печени пациенты. После завершения лечения частота нормализации активности аланиновой (АлАТ) и аспарагиновой (АсАТ) аминотрансфераз составила соответственно 35% и 68%, в то время как в контрольной группе — 22% и 53% ($p < 0,05$). Наряду с этим было установлено снижение активности гаммаглутамилтранспептидазы (γ -ГТП) у 74% и у 73% больных основной и контрольной групп, что в относительных величинах составило 38% и 20% соответственно. Наличие положительных клинического и биохимического результатов доказывает эффективность ремаксола в сравнении с адеметионином, особенно в терапии внутрипеченочного холестаза при НАСГ.

Также применение ремаксола оказывало существенное положительное влияние на профиль липидов: было получено снижение уровней общего холестерина и триглицеридов ($p < 0,001$).

Таким образом, эффективность ремаксола у пациентов с НАСГ при МС подтверждает важность инициальной гепатотропной терапии, благодаря которой было восстанавливается функциональное состояние печени как органа-мишени. В этой клинической ситуации ремаксол проявил антигипоксическое, антицитолитическое, антихолестатическое и гиполипидемическое действие.

Гепатиты и циррозы вирусной этиологии

Гепатиты

Инфицирование гепатотропными вирусами приводит к поражению печени не только за счет прямого цитопатического действия или иммуноопосредованных реакций, но также и вследствие развития митохондриальной дисфункции в гепатоцитах. Установлено, что core-протеин вируса гепатита С (ВГС) может находиться в митохондриальной мембране. Это сопровождается повышением проницаемости мембраны митохондрий и увеличением входа Ca^{2+} . Кроме того, происходит стимуляция электронного транспорта, приводящего к гиперпродукции АФСК, что в свою очередь активирует NO-синтазу, участвующую в процессах воспаления, повреждения ДНК и гибели клеток. По мере истощения в митохондриях пула восстановленного глутатиона и снижения активности ферментов антиоксидантной защиты, развивается прогрессирующее увеличение уровня АФСК в гепатоцитах. Дополнительно происходит снижение плотности адипонектиновых рецепторов, что провоцирует развитие системной резистентности к инсулину и других неблагоприятных метаболических сдвигов [47, 50].

Экспериментальная оценка эффективности ремаксола на модели аденовирусного гепатита у новорожденных сирийских хомячков показала, что его применение в лечебно-профилактическом режиме нормализует показатели состояния и функциональной активности печени, не влияя на процессы репродукции аденовируса [24].

Эффективность препарата так же была доказана в многоцентровом рандомизированном исследовании, проведенном на 7-ми клинических базах и включавшем 494 человека с хроническими гепатитами В (ХГВ) и С (ХГС) [49]. Ремаксол (по 400 мл/сут) получали 294 пациента, плацебо (400 мл физиологического раствора) — 200 человек. Длительность лечения составила 12 дней. Базисная терапия включала витамины, спазмолитики, ферменты.

Дополнительное применение ремаксола позволило улучшить общее состояние больных, снизив частоту регистрации клинических симптомов в 1,7 раза по сравнению с пациентами, получавшими плацебо на

фоне базовой терапии. Препарат также достоверно снижал уровень общего и прямого билирубина соответственно в 2 и 1,6 раза, в то время как у пациентов контрольной группы отмечалась лишь тенденция к снижению этих показателей.

Гепатотропный эффект ремаксола в сравнении с плацебо подтвердился частотой нормализации активности АЛАТ ($16,7 \pm 2,0\%$ и $9,1 \pm 2,0\%$ соответственно) и АсАТ ($21,5 \pm 2,4\%$ и $14,7 \pm 2,5\%$ соответственно), $p < 0,05$), а также степенью их снижения (2,13 и 2,16 — у больных основной группы против 1,31 и 1,58 — у пациентов контрольной группы). Установлено достоверное влияние препарата на биохимические проявления холестаза — по сравнению с плацебо на ремаксоле достоверно уменьшилась активность щелочной фосфатазы (соответственно в 1,2 и 1,7 раза) и ГГТП (соответственно в 1,2 и 1,4 раза).

В работе Павелкиной В.Ф. и Амплеевой Н.П., 2014 [48] была проведена сравнительная оценка эффективности ремаксола и эссенциале Н у 90 больных ХГВ и ХГС. По результатам исследования ремаксол достоверно быстрее купировал астеновегетативный и диспепсический синдромы. Кроме того у пациентов, получавших препарат, установлено достоверное снижение уровня молекул средней массы (МСИ) и повышение эффективной концентрации альбумина (ЭКА), что отражает позитивное влияние ремаксола на выраженность токсемии и проявления интоксикационного синдрома.

Таким образом, у пациентов с ХГВ и ХГС ремаксол проявил себя как эффективный гепатопротектор, что позволяет рассматривать как обоснованное его включение в патогенетическую терапию вирусных заболеваний печени.

Кроме того, следует отметить, что использование стандартных противовирусных схем с применением α -интерферона и рибавирина, в частности при ХГС, нередко сопровождается развитием нежелательных явлений (НЯ) различной степени тяжести. Включение ремаксола (400 мл внутривенно капельно в течение 7 дней) в начале лечения в комплексную противовирусную терапию приводит к улучшению общего состояния, достоверному уменьшению в 1,5–3 раза НЯ (гриппоподобного, астеновегетативного и диспепсического синдромов) [3].

Цирроз печени

Фиброз ткани — распространенное явление при различной патологии печени. При длительном повреждении органа ее непаренхимные элементы, такие как клетки Ито, фибробласты и внеклеточный матрикс, постепенно замещают поврежденные гепатоциты, приводя к развитию цирроза. Взаимоисключающая динамика содержания соединительной

ткани и паренхимы в ходе развития цирроза печени является характерной чертой этой патологии.

Смещение соотношения между паренхимными и непаренхимными элементами в пользу последних оказывает неблагоприятное влияние на жизнедеятельность гепатоцитов. Это выражается, во-первых, перипортальным фиброзом, окружающим гепатоциты, что затрудняет обменные процессы между клетками. Во-вторых, формированием септ, соединяющих центрлобулярную зону с перипортальной с помощью сосудистых шунтов, что нарушает нормальное функционирование печеночной долики. В-третьих, происходит образование базальной мембраны и преобразование синусоидов в ригидные капилляры. Все эти факторы способствуют значительному изменению системы микроциркуляции печени и ухудшению кровоснабжения гепатоцитов [46, 54].

Перестройка сосудистого русла проявляется развитием многочисленных анастомозов между артериальными и венозными сосудами, их капилляризацией и исчезновением, в ряде случаев, центральных вен в долях печени, формированием портальной гипертензии (ПГ). Если ПГ достигает высоких значений, происходит образование обходных коллатералей вокруг печени. Значительная часть крови при этом проходит через печень, минуя ее паренхиму, что резко снижает доставку кислорода и питательных веществ к гепатоцитам, вызывая гипоксию и нарушение метаболизма клеток [51].

Электронно-микроскопическое исследование митохондрий в гепатоцитах цирротической печени крыс выявило увеличение их размеров, с появлением гигантских митохондрий в некоторых клетках. Морфометрия митохондриального аппарата гепатоцитов, показала, что развитие цирроза печени сопровождается увеличением объемной плотности митохондрий (ОПМ). Однако, несмотря на увеличение ОПМ, концентрация внутренних мембран митохондрий (КВММ) снижалась почти в полтора раза, а общая протяженность внутренних мембран в одной митохондрии — примерно вдвое [4, 10].

Поскольку последние содержат специфические белки (белки дыхательной цепи, АТФ-синтазу, транспортные белки, регулирующие перенос метаболитов в матрикс и из него), необходимые для осуществления процесса окислительного фосфорилирования, с помощью которого производится большая часть АТФ в клетке, именно величина КВММ, а не ОПМ, наиболее адекватно отражает уровни дыхания и образования АТФ в гепатоцитах [10].

Увеличение размеров митохондрий, уменьшение в них числа крист, а также появление гигантских митохондрий в гепатоцитах при различных поражениях печени, в первую очередь, вызваны гипок-

сией, развивающейся при формировании цирроза. Исходя из этого, можно заключить, что хронические поражения печени приводят не только к структурным изменениям митохондриального аппарата гепатоцитов, но и к заметному снижению скорости дыхания митохондрий. Результатом этих изменений является развитие митохондриальной дисфункции, значительное снижение эффективности окислительного фосфорилирования и уменьшение продукции АТФ митохондриями [54, 55].

В реальной клинической практике имеются существенные ограничения при проведении стандартной ПВТ у пациентов с хроническими вирусными поражениями печени на стадии ЦП, что обуславливает необходимость оптимизации патогенетической терапии. В связи с этим применение сукцинатсодержащих лекарственных препаратов является перспективным направлением в лечении хронической патологии печени, а ремаксол может рассматриваться в качестве метаболического препарата, способного эффективно восстанавливать функцию митохондрий, улучшая процесс окислительного фосфорилирования, уменьшая тканевую гипоксию и способствуя сохранению пула эндогенных антиоксидантов.

В исследовании Стельмах В.В. и соавт., 2015 г. [34] было оценено влияние ремаксола и адеметионина на функциональное состояние печени при ЦП в исходе хронического вирусного гепатита (НСV, HBV, HCV+HBV, HBV+HDV) у 65 пациентов в возрасте 28-76 лет. В составе комплексной терапии пациенты основной группы ($n=32$) в течение 11 дней получали ремаксол ежедневно внутривенно капельно по 400 мл, а пациенты контрольной группы ($n=33$) — адеметионин в дозе 400 мг, вводимый в 400 мл физиологического раствора.

В обеих группах было отмечено уменьшение числа жалоб и патологических симптомов. При этом у пациентов, получавших ремаксол, астеновегетативный синдром купировался достоверно быстрее, чем в контрольной группе. Кроме того в основной группе больных было получено более существенное уменьшение показателей цитолиза и холестаза. Относительные величины снижения активностей АлАТ, АсАТ, ГГТП и содержания общего билирубина в основной группе составили соответственно 29%, 29%, 26% и 40% против 15%, 20%, 10% и 9% у пациентов контрольной группы.

При лечении ремаксолом был выявлен его иммунокорректирующий эффект, проявившийся достоверным увеличением абсолютного количества лейкоцитов и лимфоцитов, а также тромбоцитов в периферической крови по сравнению с пациентами контрольной группы. Важно также отметить, что в процессе лечения на препарат не было зафиксировано ни одного случая НЯ.

Полученные авторами результаты свидетельствуют о положительном влиянии ремаксола на функциональное состояние печени и показатели периферической крови у пациентов с ЦП в исходе хронического вирусного гепатита.

Лекарственная гепатотоксичность

Коррекция лекарственного поражения печени при противотуберкулезной терапии

Ведущими факторами формирования лекарственных поражений печени (ЛПП) являются прямое повреждающее действие препарата на гепатоциты, токсическое действие метаболитов лекарственных средств (АС) и иммуноаллергические поражения органа [37].

Основной мишенью АС в печени являются гепатоциты, холангиоциты, звездчатые клетки (клетки Ито) и синусоидальные клетки эндотелия, в то время как внутри клеток наиболее часто поражается митохондриальный аппарат, а митохондриальная дисфункция признается определяющей в реализации гепатотоксичности [48, 53].

АС и/или их токсичные продукты метаболизма способны вызывать гибель гепатоцитов как посредством формирования некроза, так и апоптоза, что показано на примере ацетаминофена (парацетамола) и др., а соотношение между этими процессами определяется дозой препарата и уровнем цитопротекторных веществ в клетках печени. Непосредственной причиной некроза является окислительный стресс и образование аддуктов АС с биологически важными макромолекулами, что приводит к повреждению митохондрий и нарушению энергообразования, разрушению цитоскелета, неконтролируемому внутриклеточному повышению концентрации Ca^{2+} [1, 40, 52].

В инициации апоптоза, вероятно, ведущую роль играет рецептор-независимый механизм, запускающийся неспецифическими факторами — оксидом азота, АФСК, то есть молекулами, способными повреждать клеточные структуры и без апоптоза [53].

Одной из частых причин развития ЛПП является использование противотуберкулезных препаратов. Этому способствует проведение многокомпонентной и длительной противотуберкулезной терапии, регламентированной Приказом МЗ РФ № 951 от 29.12.2014 г., использование нередко относительно больших доз препаратов, состояние организма пациента. Гепатотоксическим действием, в той или иной мере, обладают многие противотуберкулезные препараты, а его проявления варьируют от незначительного цитолиза до тяжелой печеночной недостаточности и цирроза печени.

Анализ данных, представленных Всемирной организацией здравоохранения, указывает на низкую частоту регистрации гепатотоксических реакций. В то же время в Российской Федерации наблюдается высокий уровень лекарственной гепатотоксичности у пациентов с туберкулезом органов дыхания, что во многом обусловлено наличием коморбидной патологии — АЖБП, ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов [2]. Среди других факторов риска развития лекарственной гепатотоксичности в этой группе пациентов следует отметить увеличение числа тяжелых форм специфического поражения легких, возрастание доли генерализованного процесса, а также множественную и широкую лекарственную устойчивость возбудителя туберкулеза.

Экспериментальное изучение активности ремаксола при поражении печени противотуберкулезными препаратами показало, что препарат обладает значимым влиянием на биохимические показатели, отражающие функциональное состояние печени. Кроме того, ремаксол оказал четко выраженный эффект снижения структурных нарушений печени, что проявлялось в восстановлении гистоархитектоники органа, сокращении распространенности углеводной, белковой и жировой дистрофии, активации процессов внутриклеточной регенерации [20, 22, 23, 25]. В значительной мере эти эффекты обусловлены прямым и непрямым (объем-зависимым) детоксицирующим действием препарата, предохранением от истощения пула восстановленного глутатиона, коррекций явлений митохондриальной дисфункции за счет поддержания активности сукцинатоксидазного пути окисления сукцината.

В исследовании, проведенном Сухановым Д.С. и соавт., 2009 г. [24], представлена оценка гепатопротекторной активности ремаксола у 92 больных туберкулезом органов дыхания на фоне проводимой специфической противотуберкулезной полихимиотерапии. В качестве препарата сравнения использовали 5% раствор глюкозы. Было показано, что ремаксол обладает гипобилирубинемическим и антицитолитическим действием. Так, активность АЛАТ снизилась на 45,5% от исходного уровня у 77,7% больных основной группы и на 36% — у 73,3% пациентов группы сравнения. Нормализация активности АсАТ отмечалась у 38,8% больных в основной группе и у 33,3% пациентов в группе сравнения. Кроме того под влиянием препарата уменьшалась активность ЩФ и ГГТП, свидетельствуя об уменьшении выраженности холестаза, а также понижался уровень холестерина.

Благодаря включению в комплексную терапию ремаксола удалось избежать гепатотоксического воздействия противотуберкулезных препаратов и не потребовалось отмены специфической терапии.

В ряде других исследований изучались антиоксидантные свойства ремаксола, реамберина и адеметионина у пациентов с ЛПП, развившимися на фоне противотуберкулезной терапии [26–28]. Авторы установили, что по сравнению с 5% раствором глюкозы, включение этих препаратов в комплексную терапию приводит к восстановлению антиоксидантного потенциала клеток, характеризующегося повышением активности глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы, показателей общей антиоксидантной способности (ОАС) и общего антиоксидантного статуса (ОАСт). При этом лишь у пациентов, получавших ремаксол, отмечено достоверное повышение показателя ОАСт и сохранялась стабильная активность глутатион-S-трансферазы. Эти данные свидетельствуют о влиянии анализируемых препаратов (реамберина, ремаксола и адеметионина) на один из ключевых механизмов повреждения печени противотуберкулезными препаратами — оксидативный стресс.

Были обнаружены некоторые отличия по влиянию исследуемых препаратов на некоторые проявления гепатотоксичности. Так, адеметионин превосходил ремаксол по влиянию на выраженность холестаза, в то время как антицитолитическое действие было ярче выражено у ремаксола [28].

В исследовании Мордык А.В. и соавт., 2015 г. [13] эффективность ремаксола при купировании проявлений ЛПП, в целом, оказалась сравнима с адеметионином.

В нескольких исследованиях была продемонстрирована эффективность ремаксола у коморбидных больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией с ЛПП на фоне полихимиотерапии туберкулеза, что проявилось в снижении выраженности цитолитического и холестатического синдромов и повышении ферментативного и неферментативного антиоксидантного потенциала крови [13, 36].

Коррекция лекарственного поражения печени при полихимиотерапии у пациентов с онкологическими заболеваниями

Функциональное состояние печени во многом определяет эффективность полихимиотерапии (ПХТ). Синдром эндотоксикоза, развивающийся в результате опухолевой интоксикации — одна из основных причин структурно-функциональных нарушений гепатоцитов. В условиях присоединения бактериальной и/или вирусной инфекций, массивного лизиса опухолевой ткани при проведении ПХТ, возникновения кумулятивного эффекта цитостатиков выведение гепатотоксических веществ значительно уменьшается.

В дополнение к антигипоксической активности, янтарная кислота обладает дезинтоксикационным (за

счет сохранения пула коэнзима Q и митохондриального восстановленного глутатиона) и антиоксидантным (за счет активации ферментативного звена антиоксидантной системы) действием. Детоксицирующее действие сукцината дополняется увеличением пула восстановленного глутатиона, участвующего в функционировании детоксицирующей функции гепатоцитов и объем-зависимым дезинтоксикационным эффектом препарата [14].

Кроме того, сукцинатные рецепторы SUCNR1 экспрессируются в гемопоэтических клетках-предшественниках и нескольких типах клеток крови и иммунных клеток. Там эти рецепторы индуцируют их пролиферацию и предотвращают апоптоз, что на мышинной модели миелосупрессии, вызванной химиотерапией, приводило к повышению уровня гемоглобина, тромбоцитов и нейтрофилов. Этот эффект может быть полезен для пациентов, получающих противоопухолевую химиотерапию и восстанавливающихся после нее [44].

Детоксицирующее действие ремаксола было изучено на модели токсикоза, индуцированного цисплатином, который вводили однократно внутривенно в дозе 16 мг/кг, вызывающей гибель 50% животных (*lethal dose 50* — летальная доза у 50% животных, *LD50*). Регистрировали гибель животных от острой токсичности, гематологические и биохимические показатели крови выживших животных.

Внутривенное введение ремаксола приводило к дозозависимому снижению проявлений общей токсичности цисплатина (гибель животных снижалась до 17% при курсовой дозе 130 мг/кг и не наблюдалась при курсовой дозе 500 мг/кг) в то время как в контроле гибель животных достигала 50%. Кроме того не были зарегистрированы проявления гемато-, гепато- и, особенно, нефротоксичности цитостатика.

Введение ремаксола не оказывало токсического действия на организм животных с наличием опухолей, способствовало уменьшению проявлений интоксикации, вызванной прогрессированием злокачественной опухоли, что выражалось в увеличении продолжительности жизни этих животных.

Изучение межлекарственного взаимодействия ремаксола и цисплатина у животных с различными опухолями показало, что применение ремаксола не уменьшает противоопухолевого действия цитостатика, а также не оказывает стимулирующего влияния на процессы метастазирования опухоли [5].

Экспериментальные исследования ремаксола при острых отравлениях противоопухолевыми агентами продемонстрировали существенное снижение интенсивности протекания процессов липоперок-

сидации, что может иметь решающее значение для стабилизации состояния клеточных мембран и выполнения ряда мембранных функций клетки, необходимых для поддержания ее нормальной жизнедеятельности. Использование ремаксола позволяло существенно затормозить снижение восстановленного глутатиона в ткани печени экспериментальных животных и добиться сохранения тиол-дисульфидного статуса гепатоцитов. Препарат также оказывал индуцирующее влияние на активность ферментов антиперикисной системы — глутатионпероксидазы и каталазу [5, 7, 37].

Установленное позитивное влияние ремаксола на функциональное состояние печени животных при токсическом повреждении противоопухолевыми агентами позволило обосновать возможность применения препарата для сопроводительного лечения при проведении ПХТ у пациентов с онкологическими заболеваниями (рак молочной железы, легких, желудка, толстой кишки, билиарной системы, яичников, слизистой полости рта) [8, 9, 12, 35].

В исследовании Черенкова В.Г. и соавт., 2013 г. [35] была оценена клиническая и экономическая эффективность ремаксола для профилактики гепатотоксичности в процессе ПХТ у больных злокачественными опухолями различной локализации. Основная группа ($n=100$) получала ремаксол внутривенно капельно по 400 мл в сутки. Группа сравнения ($n=40$) получала внутривенно капельно препарат эссенциале Н по 10–20 мл в сутки в зависимости от тяжести состояния. Продолжительность терапии составила 5 дней до начала терапии и продолжалась ежедневно вместе с курсом ПХТ. Контрольная группа пациентов ($n=100$) не получала никаких гепатотропных препаратов.

В процессе лечения оценивали динамику клинико-биохимических параметров и показателей эндотоксикоза в соответствии с рекомендациями ВОЗ и Международного противоракового союза. Применение ремаксола в сравнении с эссенциале Н или контролем позволило уменьшить частоту развития ЛПП соответственно на $6,5\pm 2,9$ и $30\pm 3,7\%$ ($p<0,05$). ПХТ у пациентов основной группы была проведена без снижения дозы и в запланированные сроки.

При расчете сравнительной стоимости профилактики ЛПП при сохраняющейся возможности его развития (у $11\pm 2,6\%$ больных) применение ремаксола позволило значительно снизить экономические затраты на лечение побочных эффектов ПХТ [12].

В другом исследовании было оценено влияние ремаксола (400 мл внутривенно капельно в течение 4-х дней) на эффективность ПХТ (6 курсов) у пациенток ($n=150$) с раком молочной железы IIВ и IIIА стадий. Было продемонстрировано уменьшение гепатоток-

сичности ПХТ, проявлявшееся быстрой динамикой снижения активности аминотрансфераз в крови и увеличением показателей социальной, эмоциональной и физической активности в сравнении с пациентками, получавшими лишь стандартную ПХТ [8].

Сходная эффективность ремаксола была показана у пациентов ($n=83$) с колоректальным раком, получивших от 6 до 12 курсов ПХТ [9].

Среди НЯ на вводимый гепатотропный препарат отмечали аллергические реакции по типу крапивницы (2,7%), гиперемию кожи и чувство жара (8,6%) при ускорении темпа введения препарата (более 60 кап/мин), полностью купировавшиеся при снижении скорости его введения (до 40–60 кап/мин) [8].

В онкостоматологии ремаксол использовался для профилактики и лечения токсического воздействия химиолучевой терапии внутривенно капельно и местно (в виде полосканий полости рта 6 раз в сутки (до еды, после еды и на ночь)) до полного исчезновения афтозных высыпаний на слизистой оболочке полости рта у пациентов с местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта (СОПР) ($n=95$) [12].

Осложнения химиолучевой терапии характеризовались умеренностью, предсказуемостью, обратимостью (не требовалось уменьшения дозы и отмены лечения). У пациентов, получавших дополнительно ремаксол, в сравнении с контрольной группой пациентов ($n=87$), использовавших местные аппликации с раствором фурацилина, отмечена меньшая частота повышения уровня билирубина и активности АлАТ и АсАТ (соответственно 3,2%, 7,4%, 7,4% и 8,0%, 12,6%, 11,5% соответственно).

Кроме того сроки заживления очагов язвенного поражения слизистой полости рта продемонстрировали достоверно более высокие темпы регенерации при применении ремаксола ($4,7\pm 1,9$ дней) по сравнению с контрольной группой больных ($p=0,0014$). При этом 91% пациентов основной группы и лишь 25% пациентов контрольной группы оценивали терапевтический эффект как очень хороший или хороший ($p=0,008$).

Периоперационное применение препарат

Помимо собственно поражения печени различной природы в реальной клинической практике, дисфункция органа может наблюдаться при оперативном вмешательстве, проведении ПХТ и/или лучевой терапии, вследствие гепатотоксичности многих препаратов общей анестезии, влияния опухолевого процесса.



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, INFO@POLYSAN.RU

Так, адекватное периоперационное ведение пациентов может способствовать сокращению сроков лечения, уменьшению частоты развития осложнений, а также улучшению прогноза. Важным методом профилактики и терапии состояний, сопровождающихся развитием нарушений функций печени, является проведение инфузионно-трансфузионной терапии, основу которой составляют препараты гепатотропного и антиоксидантного действия.

В ряде клинических исследований была оценена эффективность ремаксола в периоперационном периоде у пациентов с декомпенсированным ЦП [6], злокачественными новообразованиями [7, 33, 34, 39], механической желтухой [32, 38], распространенным перитонитом [17].

Так в исследовании Карелова А.Е. и соавт., 2013 г. [10] была проведена оценка эффективности ремаксола (800 мл в сут) и адеметионина (800 мг в сут) в послеоперационном периоде у пациентов (2 группы по 30 человек в каждой), оперированных по поводу различных злокачественных опухолей. Мониторинг состояния и динамики лабораторных показателей осуществляли в течение 4-х суток.

У всех пациентов, включенных в исследование, наблюдались нарушения функционального состояния печени в послеоперационном периоде: гипербилирубинемия, повышение активности АлАТ, АсАТ, ЩФ и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в 1,5-2 раза. Влияние ремаксола и адеметионина на динамику биохимических показателей в целом было сопоставимо в обеих группах. Однако, если уровень общего билирубина к концу терапии у пациентов, получавших ремаксол, снизился до нормальных показателей, то в группе сравнения несколько превышал нормативные значения. Кроме того, на фоне терапии ремаксолом было отмечено достоверное снижение активности исследуемых ферментов (АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП).

Также патогенетически обосновано применение ремаксола с целью купирования печеночной дисфункции, профилактики гепатотоксичности у пациентов с механической желтухой, сопровождающейся выраженной эндотоксемией [38]. Введение ремаксола в дозе 800 мл в течение 13 суток, включая этап оперативного восстановления желчеоттока по поводу механической желтухи, уменьшало проявления печеночной декомпенсации в более ранние сроки. Кроме того, у пациентов основной группы, получавших ремаксол, было получено достоверное снижение уровня липополисахаридов (ЛПС) в крови по сравнению с пациентами группы сравнения, получавшими весь периоперационный период другие инфузионные препараты (раствор Рингера, стерофундин-Г-5 и др.) [38].

В 2015 году были опубликованы результаты оценки эффективности применения ремаксола в раннем послеоперационном периоде у пациентов с распространенным перитонитом, развившимся вследствие деструкции червеобразного отростка, перфорации дивертикула, прободной язвы желудка или двенадцатиперстной кишки [17]. Общее число включенных в исследование пациентов составило 44 человека. После рандомизации по возрасту, тяжести общего состояния, длительности заболевания и исключению пациентов с тяжелой нефропатией пациенты были разделены на 2 группы. В 1-й группе (n=24) в раннем операционном периоде в течение 7 суток больные получали дополнительно ремаксол по 800 мл в сутки, во 2-й (n=23) — растворы кристаллоидов и коллоидов (без ремаксола). Значимых различий между группами в объеме инфузионной терапии на первичном этапе лечения не было.

Уже через 48 часов после оперативного лечения у пациентов, получавших ремаксол, в отличие от больных 2-й группы (в которой 2 пациента погибли при нарастающих явлениях полиорганной недостаточности), была отмечена стабилизация параметров центральной гемодинамики, позволившая отказаться от вазопрессорной поддержки, значительно уменьшился ацидоз и уровень лактата (более чем в 4 раза). Это свидетельствовало о снижении процессов липопероксидации, выраженности оксидативного стресса и улучшении функционального состояния гепатоцитов. Эта тенденция сохранялась весь период наблюдения.

При введении ремаксола, как правило, отсутствовали клинические ситуации, требовавшие изменения дозы препарата. Лишь в одном случае у пациента с ЦП, осложненным угрозой развития кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, потребовалась отмена лекарственного средства в связи с выраженной тошнотой и головной болью [6].

Таким образом, применение ремаксола, в условиях эндогенной интоксикации и активации системного воспалительного ответа, позволяет добиться профилактики развития органной дисфункции и достоверно улучшить состояние пациентов в периоперационном периоде.

Заключение

Ремаксол — универсальный гепатотропный препарат, обладающий антигипоксическим, детоксицирующим и непрямым антиоксидантным свойствами. Эффективность его применения оценена в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях при патологии печени различного генеза, лекарственной гепатотоксичности, а также у пациентов в периоперационном периоде.

Метаанализ данных 5-ти рандомизированных клинических исследований подтвердил высокий терапевтический потенциал ремаксола при медикаментозной коррекции поражений печени различной этиологии [9].

При использовании препарата ремаксол в клинической практике отмечена его хорошая переносимость и удовлетворительный профиль безопасности.



Список литературы:

1. Бабак О.Я. Лекарственные поражения печени: вопросы теории и практики. Травень. 2008; 4: 83-88.
2. Баласанянц Г.С. Гепатотоксические реакции и гепатопротективная терапия во фтизиатрии. Туберкулез и болезни легких. 2015; 8: 48-52.
3. Баранова И.П., Зыкова О.А., Краснова Л.И. Ремаксол в коррекции нежелательных явлений противовирусной терапии хронического гепатита С. Экспер. и клин. фармакол. 2013; 11: 44-46.
4. Безбородкина Н.Н., Оковитый С.В., Кудрявцева М.В. и др. Морфометрия митохондриального аппарата гепатоцитов нормальной и цирротически измененной печени крыс. Цитология. 2008; 50: 228-236.
5. Безбородова О.А., Немцова Е.Р. Экспериментальное изучение ремаксола как препарата поддерживающей терапии при традиционной и высокодозной химиотерапии. Экспер. и клин. фармакол. 2013; 5: 18-22.
6. Заривчацкий М.Ф., Каменских Е.Д., Мугатаров И.Н. Оценка эффективности применения ремаксола у больных циррозом печени. Хирургия. 2013; 3: 79-82.
7. Карелов А.Е., Пышная И.В., Митрохина М.В. и др. Эффективность ремаксола у онкологических пациентов с послеоперационной дисфункцией печени. Экспер. и клин. фармакол. 2013; 7: 19-23.
8. Конопацкова О.М., Аверьянова С.В. Применение Ремаксола при полихимиотерапии у больных раком молочной железы. Онкол. журн. им. П.А. Герцена. 2015; 4(6): 35-37.
9. Конопацкова О.М., Аверьянова С.В. Сопроводительная терапия при проведении полихимиотерапии. Онкол. журн. им. П.А. Герцена. 2016; 5(1): 42-46.
10. Кудрявцева М.В., Безбородкина Н.Н., Оковитый С.В., Кудрявцев Б.Н. Углеводный метаболизм при хронических поражениях печени. СПб.: Синтез-Бук, 2008; 176 с.
11. Лукьянова Л.Д. Молекулярные механизмы гипоксии и современные подходы фармакологической коррекции гипоксических нарушений. Мат. всероссийск. научн. конф. СПб. 2004: 36-39.
12. Матякин Г.Г., Иванов В.М., Иванова О.В., Шейкин М.М. Токсикомодифицирующее действие ремаксола при лечении местно-распространенного рака слизистой полости рта. Стоматол. 2013; 6: 12-15.
13. Мордык А.В., Иванова О.Г., Нагибина Л.А. и др. Лекарственные поражения печени и их лечение в клинике туберкулеза. Туберкулез и болезни легких. 2015; 8: 47-52.
14. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Заплутанов В.А., Смагина А.Н. Антигипоксанты в современной клинической практике. Клин. мед. 2012; 90 (9): 69-74.
15. Оковитый С.В., Радько С.В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе различных поражений печени. Доктор Ру. Гастроэнтерол. 2015; 12 (113): 30-33.
16. Оковитый С.В., Радько С.В., Шустов Е.Б. Сукцинатные рецепторы (SUCNR1) как перспективная мишень фармакотерапии. Химико-фарм. журн. 2015; 9: 24-28.
17. Орлов Ю.П., Лукач В.Н., Говорова Н.В. и др. Место ремаксола, как гепатопротектора и антиоксиданта в интенсивной терапии распространенного перитонита. Анестезиол. и реаниматол. 2015; 6: 24-28.
18. Павелкина В.Ф., Амплеева Н.П. Сравнительная эффективность гепатотропной активности ремаксола и эссенциале Н при хронических вирусных гепатитах. Экспер. и клин. фармакол. 2014; 12: 17-21.
19. Сологуб Т.В., Горячева Л.Г., Суханов Д.С. и др. Гепатопротективная активность ремаксола при хронических поражениях печени (материалы многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования). Клин. мед. 2010; 1: 62-66.
20. Суханов Д.С., Романцов М.Г. Эффекты гепатопротектора при поражении печени у больных туберкулезом органов дыхания. Успехи современного естествознания. 2008; 10: 40-50.
21. Суханов Д.С., Иванов А.К., Романцов М.Г., Коваленко А.Л. Лечение гепатотоксических осложнений противотуберкулезной терапии сукцинатсодержащими препаратами. РМЖ. 2009; 6: 22-25.
22. 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.
23. Суханов Д.С., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В. и др. Сравнительное изучение гепатопротективного действия ремаксола, реамберина и адеметионина при повреждении печени противотуберкулезными препаратами (экспериментальное исследование). Антибиотики и химиотерапия. 2011; 1-2: 12-16.
24. Суханов Д.С., Коваленко А.Л., Романцов М.Г. и др. Цитопротективная активность сукцинатсодержащих препаратов на функциональную активность печени в эксперименте. Экспер. и клин. фармакол. 2010; 8: 35-38.
25. 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.
26. Суханов Д.С. Антиоксидантные свойства ремаксола, реамберина и адеметионина при лекарственных поражениях печени у больных на фоне противотуберкулезной терапии. Экспер. и клин. фармакол. 2013; 4: 45-48.
27. Суханов Д.С., Павлова М.В., Виноградова Т.И. Клиническая эффективность инфузионных растворов на основе янтарной кислоты в терапии поражений печени, вызванных противотуберкулезными препаратами. Туберкулез и болезни легких. 2013; 8: 50-56.
28. Суханов Д.С., Павлова М.В., Яблонский П.К., Виноградова Т.И. Сравнительная эффективность клинического применения реамберина, ремаксола и адеметионина у больных туберкулезом органов дыхания с лекарственным поражением печени. Антибиотики и химиотерапия. 2013; 58(1-2): 13-18.
29. Стельмах В.В., Козлов В.К. Метаболическая коррекция дислипидемии у больных с неалкогольной жировой болезнью печени как новая стратегия терапии. Тер. архив. 2013; 4: 71-76.
30. Стельмах В.В., Козлов В.К., Баранов В.Л. и др. Энерготропная патогенетически ориентированная терапия сукцинатсодержащими препаратами при неалкогольной жировой болезни печени: перспективы клинического применения. Мед. алфавит. Гастроэнтерол. 2013; 1: 40-46.

31. Стельмах В.В., Козлов В.К., Иванова В.Ф., Самусенко И.А. Эффективность инфузионного гепатотропного препарата ремаксол в патогенетической терапии хронических вирусных гепатитов на цирротической стадии. Тер. архив. 2015; 8: 67-72.
32. Ступин В.А., Басарболиева Ж.В., Агапов М.А. и др. Лечение нарушений функции печени у больных с механической желтухой доброкачественного генеза. Клини. мед. 2013; 11: 53-56.
33. Туманян С.В., Ярцева Д.В. Влияние гепатопротекторов на функциональную активность печени и эндотоксикоз у больных раком яичников. Хирургия. 2014; 11: 45-47.
34. Хороненко В.Э., Донскова Ю.С., Баскаков Д.С. и др. Профилактика печеночной недостаточности при обширных резекциях печени. Анестезиол. и реаниматол. 2014; 4: 33-38.
35. Черенков В.Г., Петров А.Б., Васильева Т.М., Стороженков М.М. Возможности «Ремаксол» для профилактики токсических гепатитов при химиотерапии онкологических больных. Вopr. онкол. 2013; 3: 369-374.
36. Шевырев Е.В., Иванов А.К., Суханов Д.С., Мурзина А.А. Гепатопротекторная терапия ремаксолом у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в дневном стационаре противотуберкулезного диспансера. Антибиотики и химиотерапия. 2012; 7-8: 33-37.
37. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Агафонова Н.А. Патогенетические подходы к терапии лекарственных поражений печени. Consilium medicum (Гастроэнтерол.). 2009; 1: 27-31.
38. Яковлев А.Ю., Ниязатов А.А., Заречнова Н.В. и др. Влияние инфузионных антигипоксантов на циркуляцию микробного эндотоксина у больных с механической желтухой. Экспер. и клин. фармакол. 2013; 2: 28-31.
39. Яковлев А.Ю., Чичканова А.С., Улитин Д.С. и др. Коррекция печеночной дисфункции при подготовке к системной лекарственной терапии больных злокачественными новообразованиями желчевыводящих путей. Вopr. онкол. 2012; 14: 555-558.
40. Au J.S., Navarro V.J., Rossi S. Drug-induced liver injury-its pathophysiology and evolving diagnostic tools. Aliment. Pharmacol. Ther. 2011; 34 (1): 11-20.
41. Blad C.C., Tang C., Offermanns S. G protein-coupled receptors for energy metabolites as new therapeutic targets. Nat. Rev. Drug Discovery. 2012; 11 (8): 603-619.
42. Browning J.D., Horton J.D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. J. Clin. Inv. 2004; 114(2): 147-152.
43. Begrich K., Massart J., Robin M.A. et al. Mitochondrial adaptations and dysfunctions in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatol. 2013; 58(4): 1497-1507.
44. Day C., James O. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? Gastroenterol. 1998; 14: 842-845.
45. Deen P.M.T., Robben J.H. Succinate Receptors in the kidney. J. Am. Soc. Nephrol. 2011; 22(8): 1416-1422.
46. Grattagliano I., de Bari O., Bernardo T.C. et al. Role of mitochondria in nonalcoholic fatty liver disease-from origin to propagation. Clin. Biochem. 2012; 45: 610-618.
47. Gressner A.M., Schuppan D. Cellular and molecular pathobiology, pharmacological intervention, and biochemical assessment of liver fibrosis. Oxford textbook of clinical hepatology. Oxford, UK: Oxford University Press, 1999: 607-629.
48. Nath B., Szabo G. Hypoxia and hypoxia inducible factors: diverse roles in liver diseases. Hepatol. 2012; 55(2): 622-633.
49. Navarro V.J., Senior J.R. Drug-related hepatotoxicity. NEJM. 2006; 354 (7): 731-739.
50. Pessayre D. Central role of mitochondria in drug-induced liver injury. Drug Met. Rev. 2012; 44(1): 34-87.
51. Sheikh M.Y., Choi J., Qadri I. et al. Hepatitis C virus infection: molecular pathways to metabolic syndrome. Hepatol. 2008; 47(6): 2127-2133.
52. Sikuler E., Kravetz D., Groszmann R.J. Evolution of portal hypertension and mechanisms involved in its maintenance in a rat model. Am. J. Physiol. 1985; 248: 618-625.
53. Tarantino G., Minno M.N.D., Capone D. Drug-induced liver injury: is it somehow foreseeable? World J. Gastroenterol. 2009; 15 (23): 2817-2833.
54. Vidal M., Hidestrand M., Eliasson E. et al. Use of molecular simulation for mapping conformational CYP2E1 epitopes. J. Biol. Chem. 2004; 279 (49): 50949-50955.
55. Wu J.A., Danielsson A. Detection of hepatic fibrogenesis: a review of available techniques. Scand. J. Gastroenterol. 1995; 30: 817-825.
56. Yang S., Tan T.M., Wee A., Leow C.K. Mitochondrial respiratory function and antioxidant capacity in normal and cirrhotic livers following partial hepatectomy. Cell. Mol. Life. Sci. 2004; 61: 220-229.

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

Уважаемые коллеги!

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

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

Победителей будет определять редколлегия журнала и жюри.

Сроки проведения конкурса: с 01.01.2016 года по 31.12.2016 года.

Ждем Ваших работ!

Н.Т. Ватутин^{1,2}, А.С. Смирнова^{1,2}, Е.О. Целикова¹¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, кафедра госпитальной терапии, г. Донецк, Украина²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, г. Донецк, Украина

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОЛХИЦИНА

M.T. Vatutin^{1,2}, G.S. Smyrnova^{*1,2}, E.O. Tselikova¹¹M. Gorky Donetsk National Medical University, department of hospital therapy, Donetsk, Ukraine²V.K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery Donetsk, Ukraine

NEW POSSIBILITIES IN THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE USING COLCHICINE

Резюме

В представленном обзоре литературы отражены вопросы фармакологических свойств и механизма действия колхицина. Авторами представлены результаты ряда научных работ, посвященных изучению эффекта колхицина на течение сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: колхицин, сердечно-сосудистые заболевания.

Abstract

The present review of the literature reflects issues of the colchicine's pharmacological properties and mechanism of action. The authors provided the results of a number of scientific studies dedicated to the effects of colchicine on the cardiovascular pathology.

Keywords: colchicine, cardiovascular disease.

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-19-24

MIF — фактор ингибирования миграции макрофагов, HIF-1 — гипоксия-индуцибельный фактор-1, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КА — коронарные артерии, ЛЖ — левый желудочек, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляции предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство

Актуальность

Несмотря на широкий арсенал лекарственных средств и лечебных методик, используемых при лечении многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и, прежде всего, ишемической болезни сердца (ИБС), сохраняется высокий риск различных осложнений, в основе которых лежит воспалительный фактор [1]. Вместе с тем научные достижения последних лет, в частности, связанные с использованием колхицина [2, 3], позволили разработать новый, более эффективный подход к лечению таких пациентов.

Полезные свойства колхицина — экстракта из растения *Colchicum autumnale* (безвременник осенний), известные ещё во времена Древней Греции, продолжают широко использоваться в современной медицине [4]. Одним из первых медицинских показаний

к назначению колхицина было лечение подагры. Несколько позже препарат стали успешно применять с целью профилактики амилоидоза и семейной средиземноморской лихорадки, а также лечения перикардита. В последние годы отмечается заметный интерес исследователей к изучению эффекта колхицина в лечении других ССЗ. Однако широкое применение препарата сдерживается не столько уровнем доказательности его эффективности, сколько определённым спектром побочных явлений, которые в большинстве своём имеют дозозависимый характер.

Фармакологические свойства и механизм действия колхицина

Колхицин является жирорастворимым лекарственным веществом, которое легко абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Максимальная плаз-

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

менная концентрация препарата достигается через 1-2 ч после его приёма внутрь. В последующем колхицин частично деацетилируется в печени, после чего его метаболиты и сам препарат в неизменном виде экскретируются в жёлчь и кишечник, где проходят повторное всасывание. Превалирующая часть принятой дозы выводится почками и через кишечник [4]. Важно помнить, что колхицин подвергается интенсивному метаболизму в печени при участии системы цитохрома C-450, поэтому препараты, которые блокируют эту систему, могут существенно влиять на его фармакологический эффект.

Противовоспалительное действие колхицина реализуется посредством ряда механизмов. Прежде всего, под его влиянием происходит дезинтеграция микротубул нейтрофилов и ингибирование их миграции посредством хемотаксиса в зону воспаления [5, 6]. Установлено [7, 8], что колхицин также блокирует рецепторы P2X7 нейтрофилов. Это предотвращает перегруппировку их микротубул, индуцированную АТФ, высвобождение интерлейкина-1 β и последующую адгезию нейтрофилов в зоне воспаления [9, 10, 11]. Считается [12, 13], что в низких концентрациях колхицин подавляет инфламмасомо-зависимую активацию каспазы-1 NLRP3, которая представляет собой особый белковый комплекс в макрофагах и нейтрофилах, способствующий запуску воспалительной реакции при ряде заболеваний, в том числе при сахарном диабете, атеросклерозе и аутоиммунных процессах.

Интересные данные получены в ходе исследования *in vitro* [14], где было показано, что колхицин предотвращает развитие митохондриальной и сократительной дисфункции миокарда, обусловленной фактором ингибирования миграции макрофагов (MIF), который является мощным провоспалительным цитокином. Несмотря на то, что механизмы, с помощью которых MIF влияет на сердечную функцию, выяснены не полностью, всё же предполагают, что он воздействует на архитектуру цитоскелета и может вызывать чрезмерную полимеризацию тубулина и активацию AMP-зависимой протеинкиназы.

Следует отметить и ещё один эффект колхицина. Препарат, связываясь с микротрубочками тромбоцитов, способен ингибировать вторую фазу их агрегации [15], хотя при длительном приёме колхицина (5 лет и более) в дозе 1-2 мг способность тромбоцитов продуцировать тромбоксан A2 всё же не нарушалась [16].

Особый интерес был вызван результатами работы *in vitro* [17], в ходе которой было показано, что добавление в нормоксическую клетку колхицина сопровождалось повышением уровня гипоксия-индуцибельного фактора-1 (hypoxia inducible factor-1 (HIF-1)), в то время как его концентрация не изменялась в колхицин-резистентных клетках. Известно, что HIF-1 активируется в физиологически важных местах ре-

гуляции кислородных путей, обеспечивая быстрые и адекватные ответы на гипоксический стресс [18]. Появляется всё больше сведений о том, что активация HIF является мощным защитным фактором при ИБС [19]. При этом считается, что стратегия выбора терапии с целью повышения экспрессии HIF-1 может также способствовать ангиогенезу в ишемизированном миокарде. Кроме того, имеются данные, что HIF активно влияет на продукцию эритропоэтина, который защищает кардиомиоциты от апоптоза. Однако следует отметить, что неоднозначные подходы к стратегии регулирования HIF-1 при различных видах патологии не дают возможности давать чёткие практические рекомендации. Так, для предотвращения развития рака и лёгочной гипертензии необходимо тормозить активацию HIF, в то время как для лечения и предупреждения ИБС, болезни Паркинсона — стимулировать выработку этого фактора.

Открытие вышеописанных свойств колхицина вызвало среди исследователей массу живых дискуссий, среди которых центральное место занял вопрос возможного положительного эффекта препарата на течение ССЗ, что повело за собой проведение ряда экспериментальных и клинических работ.

Использование колхицина в лечении перикардита

До сравнительно недавнего времени терапия колхицином при идиопатическом перикардите была эмпирической, основанной на немногочисленных исследованиях со слабой доказательной базой. Однако уже в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2004 года колхицин был неожиданно одобрен в качестве препарата выбора для лечения рецидивирующего перикардита [20]. В последующем, результаты крупных исследований COPE, CORE и CORP подтвердили эффективность препарата при воспалении перикарда.

Так, в открытом одноцентровом рандомизированном исследовании COPE добавление колхицина к стандартной терапии острого перикардита с использованием аспирина или глюкокортикостероидов в 2 раза снижало риск развития рецидивирования заболевания [21]. Результаты исследования CORE по оценке эффективности и безопасности колхицина, назначенного при первом рецидиве перикардита, показали, что приём препарата, значительно снижая частоту последующих рецидивов заболевания, оказался эффективнее традиционной противовоспалительной терапии [22].

В исследовании CORP колхицин или плацебо назначали в дополнение к стандартному лечению перикардита (аспирин/ибупрофен — средства первого ряда, преднизолон — средство второго ряда). За 18 месяцев наблюдения рецидив перикардита развился у 24% больных, получавших колхицин, и у 55% больных в

группе плацебо ($p < 0,001$). Данное исследование показало несомненную эффективность и достаточную безопасность использования колхицина и для вторичной профилактики рецидивов перикардита [23].

В проспективном рандомизированном многоцентровом исследовании COPPS было показано [24], что назначение колхицина в дозе 1 мг 2р/сут в первый день, с последующим переходом на поддерживающую дозу 0,5 мг 2р/сут в течение месяца, ассоциировалось со снижением частоты развития постперикардитического синдрома в 2 раза. При этом, что немаловажно, частота побочных эффектов в группах колхицина и плацебо не различалась. Обычно базисная терапия данного синдрома включает нестероидные и стероидные противовоспалительные препараты, однако до настоящего времени не существовало фармакологических стратегий, которые бы обладали доказанной эффективностью в его профилактике.

Использование колхицина с целью вторичной профилактики ИБС

Известно, что стенка артерии, пораженная атеросклерозом, подвергается воздействию различных повреждающих факторов, что способствует дестабилизации атеросклеротической бляшки. Вероятность развития отрицательных последствий такого повреждения в наибольшей степени имеется в бляшках с высоким содержанием липидов, в основании которых образуются новые сосуды, что поддерживает их исходную предрасположенность к нейтрофильной инфильтрации. Нейтрофилы, проникающие в интерстициальное пространство ткани бляшки, способны активироваться под воздействием содержимого её ядра, провоцируя подобным образом активную воспалительную ответную реакцию. Такая последовательность патофизиологических звеньев развития заболевания позволила предположить, что подавление функции нейтрофилов может приводить к снижению риска развития нестабильного состояния атеросклеротической бляшки, а, следовательно, и к снижению риска прогрессирования заболевания.

Поскольку колхицин обладает противовоспалительными свойствами, включающими подавление функции нейтрофилов, в 2013 г. было проведено исследование LoDoCo, в ходе которого оценивалась эффективность низких доз препарата у больных со стабильным течением ИБС. В этом исследовании пациенты с ангиографически доказанной стабильной ИБС на протяжении 2-х лет принимали колхицин в дозе 0,5 мг/сут в дополнение к стандартной терапии статинами и другими средствами, применяемыми с целью вторичной профилактики заболевания. Результаты этой работы продемонстрировали достоверное снижение частоты развития комбинированной конечной точки (острый коронарный синдром, остановка сердца, ишемический инсульт) на фоне приёма колхицина [25].

Использование колхицина в лечении инфаркта миокарда

Известно, что в генезе повреждений миокарда различной этиологии определённую роль играет воспаление. Так, в ряде исследований [26, 27] было установлено, что одной из причин функциональной недостаточности кардиомиоцитов являются дегенеративные изменения их сократительного аппарата вследствие текущего воспалительного процесса. Существуют данные, что провоспалительные пусковые механизмы играют значительную роль и в патогенезе инфаркта миокарда (ИМ) [28]. Имеются наблюдения [29], что даже в условиях реперфузии миокарда у больных, страдающих ИМ с подъёмом сегмента ST (ИМпST), также повреждается в результате активации воспалительного процесса и оксидантного стресса, которые развиваются сразу же после восстановления кровотока в инфаркт-зависимой коронарной артерии.

В свете этих данных пристальное внимание привлекают недавно опубликованные в журнале «Circulation» результаты крупного пилотного исследования, цель которого заключалась в проверке гипотезы, что курс лечения колхицином может привести к снижению зоны повреждения миокарда при его ишемическом повреждении [30]. Выборку составили пациенты с ИМпST ≤ 12 ч от начала болевого приступа, которым было проведено первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Больные были разделены на 2 группы: 1-й дополнительно к стандартному лечению назначали колхицин в дозе 5 мг/сут в течение 5 дн, 2-я группа получала плацебо. Результаты исследования показали снижение относительного размера инфарктной зоны у больных, получавших колхицин (13% и 19,8%, соответственно, $p = 0,034$), что свидетельствует о потенциальном положительном влиянии препарата. Однако авторы этой работы отмечают, что для подтверждения полученных данных необходимо проведение дальнейших, более масштабных исследований.

Интересно, что ещё в 2012 г. другими исследователями было отмечено [31], что приём колхицина с целью лечения подагры сопровождался снижением риска развития ИМ (1,2% и 2,6%, соответственно, $p = 0,03$). Параллельно проводилось относительно небольшое пилотное исследование, изучающее влияние колхицина в дозе 1мг/сут на уровень высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) и функцию тромбоцитов [32] по сравнению с плацебо у пациентов, перенесших острый коронарный синдром месяц тому назад. Результаты работы показали, что достоверной разницы ни в уровне СРБ, ни в функции тромбоцитов между группами обнаружено не было, что, возможно, было связано с давностью ишемической катастрофы. Поскольку роль воспалительного ответа особо значима в момент образования бляшки или её дестабилизации, а не после разрыва, то, по-видимому, имеет смысл назначать колхицин

в период острой ишемии и повреждения миокарда или же с целью вторичной профилактики.

Использование колхицина для профилактики рецидива фибрилляции предсердий

Широкая распространённость фибрилляции предсердий (ФП), поиск новых антиаритмических средств и высокий риск тромбоэмболических осложнений, особенно при постоянной форме заболевания, требуют новых подходов к медикаментозному лечению. Кроме того отмечено [33], что у ряда больных не удается обнаружить чёткую связь между возникновением аритмии и ишемией миокарда, являющейся наиболее частой её причиной. В этой связи в последние годы обсуждается вопрос о роли неишемических факторов, а в первую очередь — воспалительных процессов в патогенезе ФП. Так, выполнение радиочастотной катетерной абляции, которая является одним из основных подходов к лечению ФП в случаях выбора тактики сохранения синусового ритма, сопровождается запуском воспалительных процессов, которые оказывают влияние на риск развития рецидива ФП, особенно в ранние сроки после вмешательства.

С целью изучения эффективности применения колхицина для профилактики рецидива ФП после изоляции легочных вен недавно было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [34]. Результаты этой работы свидетельствовали о статистически значимом снижении риска развития рецидива ФП в ранние сроки после выполнения абляции при использовании низкой дозы колхицина в течение 3 мес., что авторы связали со снижением концентрации СРБ и интерлейкина-6. В дальнейшем этой же группой интервенционных кардиологов было проведено исследование 5А, в котором единственным предиктором 6-месячного периода без рецидивов ФП было отсутствие ранних (<6 нед) рецидивов аритмии после выполнения катетерной абляции [35]. В этом исследовании колхицин также снизил риск развития аритмии.

Помимо противовоспалительного эффекта, положительно влияющего на сохранение синусового ритма, колхицин, по-видимому, имеет и другие механизмы, играющие важную роль в снижении риска развития рецидивов ФП. Так, результаты одного из исследований *in vitro* показали [36], что индуцируемые потенциалы в предсердиях крыс во многом зависели от полимеризации актина и тубулина. Колхицин же, вызывающий чрезмерную полимеризацию тубулина [37], может таким образом предотвращать возникновение волн возбуждения.

Колхицин изначально продемонстрировал положительный эффект и в профилактике развития послеоперационной ФП, которая возникает у 40-65% пациентов, оперированных на открытом сердце, в

течение первых 5 дн. после вмешательства. Так, в субисследовании COPPS [38] назначение колхицина на 3-й послеоперационный день сроком до 1 мес. ассоциировалось со снижением развития послеоперационной ФП на 45%. Однако результаты данной работы требовали дальнейших подтверждений. Получение ответов на многие интересующие вопросы ожидалось после проведения исследования COPPS-2, в котором послеоперационная ФП рассматривалась в качестве первичной конечной точки [39]. Однако по результатам исследования следовало, что применение колхицина не оказывало существенного влияния на риск развития ФП после кардиохирургического вмешательства, хотя и предупреждало возникновение постперикардотомического синдрома.

Колхицин и ангиопластика

Несмотря на то, что ЧКВ является эффективным методом лечения ИБС, возникающий рестеноз коронарных артерий (КА) после этой процедуры является весьма серьёзной проблемой современной кардиологии [40]. По данным литературы его частота колеблется от 12 до 40% в зависимости от ангиографической и клинической ситуации [44]. При этом ключевыми компонентами рестеноза являются гиперплазия неointимы и локальное воспаление. Гипотетически предполагается, что назначение колхицина, обладающего антимитотическими и противовоспалительными свойствами, окажется эффективным в предупреждении его развития. Тем не менее, в работе O'Keefe JH Jr и соавт. [42] не было обнаружено статистически значимой разницы в возникновении рестеноза КА после проведения баллонной ангиопластики среди пациентов получавших колхицин и плацебо. Похожие результаты были получены в работе Freed M и соавт. [43].

Вместе с тем, назначение колхицина с целью профилактики рестеноза оказалось весьма эффективным у пациентов после стентирования КА. Так, в недавно закончившемся исследовании [44] колхицин назначался пациентам, страдающим сахарным диабетом с имплантированным непокрытым стентом. Его результаты показали, что на фоне приёма колхицина частота коронарного рестеноза снизилась в 2 раза. Авторы предположили, что расхождения с предыдущими работами вызваны различиями в механизмах рестеноза КА после проведения баллонной ангиопластики и стентирования.

Колхицин в лечении хронической сердечной недостаточности

Известно, что активация воспалительных процессов играет немаловажную роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН), усиливая апоптоз клетки, вызывая её дисфункцию и фиброз [45]. В связи с этим появляются гипотезы о возможной эффективности препаратов, обладающих противовоспалительными свойствами.

тельным действием в лечении таких больных. В частности, недавно завершилось одноцентровое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором участвовали пациенты со стабильной ХСН и нормальной систолической функцией ЛЖ [46]. В этой работе больным на протяжении 6 мес. в дополнение к стандартной терапии сердечной недостаточности назначали колхицин в дозе 0,5 мг 2 р/сут или плацебо. Результаты исследования показали, что на фоне приёма препарата достоверно больше снизились уровни СРБ и интерлейкина-6, однако существенной разницы в функциональном статусе пациентов не наблюдалось. При этом следует отметить, что приём колхицина не сопровождался развитием каких-либо серьёзных осложнений.

Результаты этого исследования вызвали весьма оживлённую научную дискуссию. Так, в журнале «Heart Failure» Американской коллегии кардиологов был опубликован их подробный анализ [47]. В частности, его авторы связали отсутствие изменений в функциональном статусе пациентов с целым рядом причин.

Во-первых, в исследование были включены лишь пациенты с лёгким или умеренным нарушением толерантности к физической нагрузке, что выявлялось при проведении тредмил-теста. Авторы дискуссионной статьи также отмечают, что по их наблюдениям у аналогичных пациентов, принимающих другой противовоспалительный препарат (анакинра), наибольшее улучшение функционального статуса произошло именно у лиц с исходно более выраженной ХСН. Поэтому они предположили, что включение в исследование пациентов с более тяжёлым функциональным классом ХСН, возможно, дало бы другие результаты.

Во-вторых, несмотря на то, что приём колхицина в анализируемой работе сопровождался достоверным снижением уровня СРБ, его концентрация оставалась все ещё заметно повышенной в период всего наблюдения больных, что позволило предположить неполное торможение воспалительного процесса.

Подводя итог, можно утверждать, что изучение влияния колхицина на течение различной кардиоваскулярной патологии привлекает всё больше и больше внимания исследователей. В дополнение к уже существующим показаниям к назначению этого препарата открываются новые потенциальные возможности его использования. Однако для оценки эффективности, а главное — безопасности длительного применения колхицина необходимо проведение дальнейших исследований.

A

Список литературы:

1. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 404-41. doi:10.1016/j.jacc.2012.10.027.
2. Primates P, Plana E, Rothenbacher D. Gout treatment and comorbidities: a retrospective cohort study in a large US managed care population. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011; 12:103. doi:10.1186/1471-2474-12-103.
3. Gow P. Treating Gout in Patients With Comorbidities. *Int J Clin Rheumatol*. 2011; 6: 625-633. doi:10.2217/ijr.11.63
4. Deffereos S, Giannopoulos G, Papoutsidakis N. Colchicine and the Heart: Pushing the Envelope. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(20): 1817-1825. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.726.
5. Chia EW, Grainger R, Harper JL. Colchicine suppresses neutrophil superoxide production in a murine model of gouty arthritis: a rationale for use of low-dose colchicine. *Br J Pharmacol*. 2008; 153(6): 1288-1295. doi:10.1038/bjp.2008.20.
6. Алекберова З.С., Барскова В.Г. Колхицин в ревматологии — вчера и сегодня. Будет ли завтра? *Современная ревматология*. 2010; 4(2):25-29. doi:10.14412/1996-7012-2010-598.
7. Marques-da-Silva C, Chaves M, Castro N, Coutinho-Silva R, Guimaraes M. Colchicine inhibits cationic dye uptake induced by ATP in P2X2 and P2X7 receptor-expressing cells: implications for its therapeutic action. *Br J Pharmacol*. 2011; 163(5): 912-926. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01254.x.
8. Майданник В.Г. Современные аспекты синдрома периодической лихорадки с афтозным стоматитом, фарингитом и шейным лимфаденитом (синдром Маршалла) у детей. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. 2013; 3: 63-74.
9. Cronstein BN, Molad Y, Reibman J, Balakhane E, Levin RI, Weissmann G. Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils. *J Clin Invest*. 1995; 96(2): 994-1002. doi:10.1172/JCI118147.
10. Dalbeth N, Lauterio TJ, Wolfe HR. Mechanism of Action of Colchicine in the Treatment of Gout. *Clin Ther*. 2014; 36(10): 1465-1479. doi:10.1016/j.clinthera.2014.07.017.
11. Cotran RS, Mayadas-Norton T. Endothelial adhesion molecules in health and disease. *Pathol Biol (Paris)*. 1998; 46(3): 164-70.
12. Misawa T, Takahama M, Kozaki T, Lee H, Zou J, Saitoh T, Akira S. Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol*. 2013; 14: 454-460. doi:10.1038/ni.2550.
13. Wang Y, Viollet B, Terkeltaub R, Liu-Bryan R. AMP-activated protein kinase suppresses urate crystal-induced inflammation and transduces colchicine effects in macrophages. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(1): 286-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206074.
14. Preau S, Montaigne D, Modine T, Fayad G, Koussa M, Tardivel M, Durocher A, Saulnier F, Marechal X, Neviere R. Macrophage migration inhibitory factor induces contractile and mitochondria dysfunction by altering cytoskeleton network in the human heart. *Crit Care Med*. 2013; 41(7): 125-33. doi:10.1097/CCM.0b013e31827c0d8c
15. Menche D, Israel A, Karparkin S. Platelets and Microtubules. Effect of colchicine and D₂O on platelet aggregation and release induced by calcium ionophore A23187. *J Clin Invest*. 1980; 66(2): 284-291.
16. Micha Levy, Amiram Eldor, Ester Zylber-Katz, Marcel Ellakim. The effect of long-term colchicine therapy in patients with recurrent polyserositis on the capacity of blood platelets to synthesize thromboxane A₂. *Br J Clin Pharmacol*. 1983; 16: 191-194.
17. Yun-Jin Jung, Jennifer S. Isaacs, Sunmin Lee, Jane Trepel, Len Neckers. Microtubule Disruption Utilizes an NFB-dependent Pathway to Stabilize HIF-1 Protein. *The journal of biological chemistry*. 2003; 278(9): 7445-7452. doi:10.1074/jbc.M209804200.
18. Серебровская ТВ. Гипоксия+индуцибельный фактор: роль в патофизиологии дыхания (обзор). *Український пульмонологічний журнал*. 2005; 3: 77-81.

19. Щербак НС, Галагудза ММ, Шляхто ЕВ. Роль индуцируемого гипоксией фактора-1 (HIF-1) в реализации цитопротективного эффекта ишемического и фармакологического посткондиционирования. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 11(115): 70-75. doi:10.15829/1560-4071-2014-11-70-75.
20. Maisch B, Seferovic P, Ristic A, Erbel R, Rienmüller R, Adler Y, Tomkowski WZ, Thiene G, Yacoub MH. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2004; 25(7): 587-610.
21. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, Demarie D, Demichelis B, Pomari F, Moratti M, Gaschino G, Giammaria M, Ghisio A, Belli R, Trincherio R. Colchicine in Addition to Conventional Therapy for Acute Pericarditis. Results of the COLchicine for acute PEricarditis (COPE) Trial. *Circulation*. 2005; 112: 2012-2016.
22. Imazio M., Bobbio M., Cecchi E, Demarie D, Pomari F, Moratti M, Ghisio A, Belli R, Trincherio R. Colchicine as First-Choice Therapy for Recurrent Pericarditis. Results of the CORE (COLchicine for REcurrent pericarditis) Trial. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 1987-1991.
23. Imazio M, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Belli R, Maestroni S, Trincherio R, Spodick DH, Adler Y. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011; 155(7): 409-414. doi:10.7326/0003-4819-155-7-20110040-00359.
24. Imazio M, Trincherio R, Brucato A, Rovere ME, Gandino A, Cemin R, Ferrua S, Maestroni S, Zingarelli E, Barosi A, Simon C, Sansone F, Patrini D, Vitali E, Ferrazzi P, Spodick DH, Adler Y. COLchicine for the Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome (COPPS): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2010; 31(22): 2749-54. doi:10.1093/eurheartj/ehq319.
25. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 404-410. doi:10.1016/j.jacc.2012.10.027.
26. Frangogiannis NG. Regulation of the Inflammatory Response in Cardiac Repair. *Circ Res*. 2012; 110: 159-173. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.243162.
27. Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodeling. *Nat Rev Cardiol*. 2014; 11(5): 255-265. doi:10.1038/nrcardio.2014.28.
28. Holmes CD, Clanachan AS, Lopaschuk GD. Fatty acid oxidation inhibitors in the management of chronic complications of atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2005; 7(1): 63-70.
29. Парнес ЕЯ, Гаврилов СА. О возможностях использования лорноксикама у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиология*. 2011; 3: 23-28.
30. Deftereos S, Giannopoulos G, Angelidis C, Alexopoulos N, Filippatos G, Papatrakis N, Sianos G, Goudevenos J, Alexopoulos D, Pyrgakis V, Cleman MW, Manolis AS, Tousoulis D, Lekakis J. Anti-Inflammatory Treatment With Colchicine in Acute Myocardial Infarction: A Pilot Study. *Circulation*. 2015; 132(15): 1395-403. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017611.
31. Crittenden DB, Lehmann RA, Schneck L, Keenan RT, Shah B, Greenberg JD, Cronstein BN, Sedlis SP, Pillinger MH. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. *J Rheumatol*. 2012; 39(7): 1458-64. doi:10.3899/jrheum.111533.
32. Raju NC, Yi Q, Nidorf M, Fagel ND, Hiralal R, Eikelboom JW. Effect of colchicine compared with placebo on high sensitivity C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome or acute stroke: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis*. 2012; 33: 88-94. doi: 10.1007/s11239-011-0637-y.
33. Узун ДЮ. Связь системного воспаления и постимплантационной фибрилляции предсердий у больных пожилого возраста с имплантированным двухкамерным водителем сердечного ритма. *Современная медицина: актуальные вопросы*. 2015; 1(37): 1-7.
34. Deftereos S, Giannopoulos G, Kossyvakis C, Efremidis M, Panagopoulou V, Kaoukis A, Raisakis K, Bouras G, Angelidis C, Theodorakis A, Driva M, Doudoumis K, Pyrgakis V, Stefanadis C. Colchicine for prevention of early atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 1790-6. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.031.
35. Leong-Sit P, Roux JF, Zado E, Callans DJ, Garcia F, Lin D, Marchlinski FE, Bala R, Dixit S, Riley M, Hutchinson MD, Cooper J, Russo AM, Verdino R, Gerstenfeld EP. Antiarrhythmics after ablation of atrial fibrillation (5A Study): six-month follow-up study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011; 4(1): 11-4. doi:10.1161/CIRCEP.110.955393.
36. Kamkin A, Kirischuk S, Kiseleva I. Single mechano-gated channels activated by mechanical deformation of acutely isolated cardiac fibroblasts from rats. *Acta Physiol (Oxf)*. 2010; 199: 277-92. doi:10.1111/j.1748-1716.2010.02086.x.
37. Kamkin A, Kiseleva I, Wagner KD, Scholz H, Theres H, Kazanski V, Lozinsky I, Günther J, Isenberg G. Mechanically induced potentials in rat atrial fibroblasts depend on actin and tubulin polymerisation. *Pflugers Arch*. 2001; 442: 487-97. 47.
38. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Rovere ME, Gandino A, Cemin R, Ferrua S, Belli R, Maestroni S, Simon C, Zingarelli E, Barosi A, Sansone F, Patrini D, Vitali E, Trincherio R, Spodick DH, Adler Y. Colchicine reduces postoperative atrial fibrillation: results of the Colchicine for the Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome (COPPS) atrial fibrillation substudy. *Circulation*. 2011; 124: 2290-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026153.
39. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Pullara A, Adler Y, Barosi A, Caforio AL, Cemin R, Chirillo F, Comoglio C, Cugola D, Cumetti D, Dyrda O, Ferrua S, Finckelstein Y, Flocco R, Gandino A, Hoit B, Innocente F, Maestroni S, Musumeci F, Oh J, Pergolini A, Polizzi V, Ristic A, Simon C, Spodick DH, Tarzia V, Trimboli S, Valenti A, Belli R, Gaita F. Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 312(10): 1016-23. doi:10.1001/jama.2014.11026.
40. Jukema JW, Verschuren JJ, Ahmed TA, Quax PH. Restenosis after PCI. Part 1: pathophysiology and risk factors. *Nat Rev Cardiol*. 2011; 9(1): 53-62. doi:10.1038/nrcardio.2011.132.
41. Katsaros KM, Kastl SP, Zorn G. Increased Restenosis Rate After Implantation of Drug-Eluting Stents in Patients With Elevated Serum Activity of Matrix Metalloproteinase-2 and -9. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2010; 3(1): 90-97.
42. O'Keefe JH Jr, McCallister BD, Bateman TM. Ineffectiveness of colchicine for the prevention of restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 19(7): 1597-600.
43. Freed M, Safian RD, O'Neill WW. Combination of lovastatin, enalapril, and colchicine does not prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. 1995; 76: 1185-8.
44. Deftereos S, Giannopoulos G, Raisakis K, Kossyvakis C, Kaoukis A, Panagopoulou V, Driva M, Hahalis G, Pyrgakis V, Alexopoulos D, Manolis AS, Stefanadis C, Cleman MW. Colchicine treatment for prevention of bare-metal stent restenosis in diabetics. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 1679-85. doi:10.1016/j.jacc.2013.01.055.
45. Hofmann U, Frantz S. How can we cure a heart 'in flame'? A translational view on inflammation in heart failure. *Basic Res Cardiol*. 2013; 108: 356. doi:10.1007/s00395-013-0356-y.
46. Deftereos S, Giannopoulos G, Panagopoulou V, Bouras G, Raisakis K, Kossyvakis C, Karageorgiou S, Papadimitriou C, Vastaki M, Kaoukis A, Angelidis C, Pagoni S, Pyrgakis V, Alexopoulos D, Manolis AS, Stefanadis C, Cleman MW. Anti-inflammatory treatment with colchicine in stable chronic heart failure: a prospective, randomized study. *JACC Heart Fail*. 2014; 2(2): 131-7. doi:10.1016/j.jchf.2013.11.006.
47. Van Tassel B, Canada J, Arena R, Abbate A. Colchicine in Stable Chronic Heart Failure. *JCHF*. 2014; 2(5): 538. doi:10.1016/j.jchf.2014.04.009

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

О.Е. Широбоких, Н.А. Былова*

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, г. Москва, Россия

ПРОЛАПС МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА И ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ: КТО В ГРУППЕ РИСКА?

O.E. Shirobokikh, N.A Bylova*

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

MITRAL VALVE PROLAPSE AND SUDDEN CARDIAC DEATH: WHO IS IN THE RISK GROUP?

Резюме

Пролапс митрального клапана (ПМК) — врожденный порок сердца, достаточно распространенный в популяции (2-8%). Он редко имеет осложнения, однако они серьезны и включают внезапную сердечную смерть (ВСС), риск которой при ПМК возрастает с 0,2-0,4% случаев в два раза. При этом чаще погибают молодые женщины на фоне полного здоровья. Данная работа является обзором литературы о связи ПМК и ВСС для выявления возможных предикторов ВСС у пациентов с ПМК и определения групп риска. Сделан вывод о том, что связь между ПМК и ВСС реализуется через развитие жизнеугрожающих желудочковых аритмий (ЖТ, ФЖ). Возможный аритмогенный очаг, который может быть визуализирован с помощью МРТ с гадолинием, локализуется в нижнебазальной стенке левого желудочка. Определена группа пациентов высокого риска: женщин молодого возраста с ПМК, включающим поражение двух створок клапана, с выявляемым аускультативно мезосистическим щелчком и неспецифическими изменениями Т волны в отведениях II, III, aVF, а также повышенной эктопической желудочковой активностью. Такие больные нуждаются в более активной лечебной тактике в отношении желудочковых аритмий, в том числе должен рассматриваться вопрос о хирургическом лечении.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана (ПМК), внезапная сердечная смерть (ВСС), жизнеугрожающие желудочковые аритмии

Abstract

Mitral valve prolapse (MVP) is a congenital heart disease, fairly widespread in the population (2-8%). It rarely has complications, but they are serious and include sudden cardiac death (SCD), risk of which rises twofold from 0.2-0.4% cases by MVP. Most deaths are observed among young healthy women. This work is a review of literature dedicated to connection between MVP and SCD designed to explore possible predicts of SCD within patients suffering from MVP and to determine the subset of patients. A conclusion has been made that the connection between MVP and SCD is realized through life-threatening ventricular arrhythmias (VT, VF). The most common site of arrhythmias origin is the inferobasal left ventricular wall. A high-risk subset of patients is determined as young adult women with a midsystolic click at auscultation, bileaflet involvement of the mitral valve, T-wave abnormalities on inferior leads (II, III, aVF) and frequent complex ventricular ectopic activity. Such patients require more intensive disease management of ventricular arrhythmias including consideration of surgical treatment.

Key words: mitral valve prolapse (MVP), sudden cardiac death (SCD), life-threatening ventricular arrhythmias

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-25-29

ВСС — внезапная сердечная смерть, ИКД — имплантированные кардиовертердефибрилляторы, ПМК — пролапс митрального клапана

Пролапс митрального клапана (ПМК) — это врожденный порок сердца, при котором во время систолы происходит пролабирование створок митрального клапана в левое предсердие. Распространенность ПМК в популяции достаточно велика и составляет по разным данным от 2 до 8% [4]. Заболевание обычно протекает доброкачественно и воспринимается многими кардиологами как анатомическая особенность, не заслуживающая особого внимания [2, 3].

По данным литературы, осложнения возникают действительно редко, но они достаточно серьезны: нарушения ритма сердца (в том числе желудочковая экстрасистолия и желудочковая тахикардия), тромбоэмболии, инфекционный эндокардит и, наконец, внезапная сердечная смерть (ВСС) [6, 10]. Последняя встречается в 0,2-0,4% случаев [4], однако по данным разных авторов при наличии ПМК риск ВСС в сравнении с общей популяцией возрастает в два раза

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

[4, 8]. Согласно некоторым исследованиям чаще всего встречаются случаи гибели от ВСС молодых женщин на фоне полного здоровья [6, 7].

Целью данной работы является обзор литературы о связи ПМК и ВСС для выявления возможных предикторов ВСС у пациентов с ПМК и определения групп риска.

Одним из наиболее актуальных исследований является работа Narayanan K., который с коллегами в 2015г. подвел итоги 12-летнего наблюдения за больными с ВСС в США, штат Орегон [5]. Из 729 случаев ВСС пролапс митрального клапана как единственная возможная причина был выявлен в 17 случаях (2,3%). При этом ПМК умеренной и тяжелой степени был выявлен в 10 случаях (58,8%). Больные с ПМК как единственной возможной причиной ВСС отличались от всех других умерших от ВСС: были моложе (средний возраст 60,9 лет против 69,7; $p=0,02$), имели меньшее количество факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (сахарный диабет 5,9% против 46,4%; $p=0,004$; артериальная гипертензия 41,2% против 78,9%; $p=0,004$) и реже имели ранее установленный диагноз ИБС (29,4% против 65,6%; $p<0,001$) [5].

В настоящее время к факторам риска ВСС у пациентов с ПМК относят: тяжелую степень регургитации, снижение ФВ ЛЖ менее 50%, дилатацию ЛП. [4,2] Однако есть данные о гибели от ВСС практически бессимптомных пациентов с незначительной регургитацией и нормальной ФВ ЛЖ [6].

Вероятнее всего причина ВСС при ПМК — аритмогенная, это жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма (желудочковая тахикардия, ЖТ, фибрилляция желудочков, ФЖ) [1,9]. Морфологические изменения клапанного аппарата при ПМК объясняют гемодинамические изменения, но патогенез желудочковых аритмий остается неясным. Можно предположить, что у больных с ПМК по каким-то причинам формируется аритмогенная зона в области папиллярных мышц митрального клапана или стенки ЛЖ.

Опубликовано исследование, показавшее, что у пациентов с ПМК частота желудочковых аритмий возрастает при наличии значимой митральной регургитации (3-4 степени) [8]. Однако и при гемодинамически неосложненном ПМК у пациентов выявляются жизнеугрожающие желудочковые аритмии. В работе Sriram et al. по данным клиники Мейо за 9 лет (с 2000 по 2009 гг.), были проанализированы 24 случая ВСС, когда ее причина была необъяснима, в 10 случаях из которых (42%) единственной возможной причиной был ПМК [7]. Из исследования были исключены больные со значимыми стенозами коронарных артерий, врожденными аномалиями

коронарных артерий, кардиомиопатиями, канналопатиями (в том числе по данным генетического исследования), увеличенным коррегированным интервалом QT (17 пациентам проведено генетическое исследование для выявления мутаций синдромов удлиненного интервала QT), синдромом Бругада, аритмогенной дисплазией правого желудочка, электролитными нарушениями и наркотическими интоксикациями/лекарственными передозировками. По результатам исследования митральная регургитация в 54% ($n=13$) случаев была 1 степени, в 17% ($n=4$) — 2 степени. Из 24 пациентов у 10 (42%) пролабировали обе створки митрального клапана. Данные больные были преимущественно женщинами (9 из 10) и в отличие от контрольной группы (без ПМК), имели на ЭКГ отрицательный или двухфазный зубец Т (77,8% в основной группе и 29% в контрольной группе, $p=0,04$). У них чаще наблюдалась повышенная желудочковая эктопическая активность: ЖТ (7 из 9 пациенток, 78%; 1 из 10 в контрольной группе, 10%, $p=0,006$) и желудочковая экстрасистолия, в том числе желудочковая бигеминия. Электрофизиологическое картирование показало, что аритмогенной зоной являлись попеременно области папиллярных мышц и выносящего тракта левого желудочка.

С патофизиологической точки зрения механизм желудочковых аритмий у пациентов с ПМК и незначительной митральной регургитацией или ее отсутствием до последнего времени не находил исчерпывающего объяснения. В августе 2015 г. Basso et al. [10] опубликовали данные, являющиеся, по мнению авторов, ключом к пониманию независимой связи ПМК и ВСС и демонстрирующие, что ПМК как причина ВСС вследствие жизнеугрожающих желудочковых аритмий недооценивается. Были проанализированы данные патологоанатомических вскрытий 650 людей молодого возраста (до 40 лет), погибших от ВСС в северо-восточной Италии за период с 1982 по 2013 года. 43 пациента имели единственной патологией со стороны сердечно-сосудистой системы ПМК. Данные больные составляли 7% всех погибших с диагнозом ВСС и 13% от умерших женщин. Из 43 пациентов 26 были женщинами от 19 до 40 лет, средний возраст 32 года. Смерть чаще всего наступила во время отдыха или сна. Двадцати пациентам (47%) при жизни был поставлен диагноз ПМК, при этом митральная регургитация была незначительной, у 18 (90%) при аускультации сердца выслушивался митральный щелчок, 9 (21%) принимали бета-адреноблокаторы по поводу желудочковых нарушений ритма. При жизни на ЭКГ выявлялись отрицательный/двухфазный зубец Т в отведениях II, III, aVF и желудочковая тахикардия с комплексами по типу БПНПГ. По данным аутопсии створки клапана были утолщены, удлинены, у 30 (70%) были поражены обе створки, у 13 (30%) — только задняя. Интересными были результаты микроскопии: у 38 пациентов (88%) в миокарде ЛЖ обнаружен пят-

нистый очаговый фиброз на уровне папиллярных мышц и в нижнебазальной стенке ЛЖ под задней створкой митрального клапана (рис. 1). В контрольной группе подобные изменения обнаружены в 6,3% случаев, $P < 0,001$.

Одновременно в исследование были включены 30 пациентов (средний возраст 41 год) с установленным диагнозом ПМК (по ЭхоКГ) и желудочковыми аритмиями (по данным мониторингирования ЭКГ по Холтеру: один пациент с ФЖ, двадцать семь пациентов с неустойчивой ЖТ из ЛЖ и двое — с устойчивой). Критериями исключения были: пороки трехстворчатого клапана, кардиомиопатии, значимая митральная регургитация, нестабильная гемодинамика. Неустойчивая ЖТ была определена как 3 и более эпизода с ЧСС более 100 и продолжительностью менее 30 с в течение 24 ч. У всех пациентов был нормальный интервал QT (409-440 мс). У 21 пациента (70%) в патологический процесс были вовлечены обе створки ЛЖ. Была проведена МРТ сердца с гадолинием: у 25 (83%) очаги накопления гадолиния локализовались на уровне папиллярных мышц ЛЖ, в т.ч. у 22 пациентов (73%) — в нижнебазальном сегменте ЛЖ под задней створкой митрального клапана. В контрольной группе — в 7%, $p < 0,01$. Таким образом, области распределения гадолиния у живых пациентов с ПМК и ЖТ перекрываются с районами локализации фиброза у умерших от ВСС с ПМК как единственной сердечно-сосудистой патологией. Аритмогенная роль очагов фиброза подтверждается морфологией ЖТ на ЭКГ и электрофизиологическими исследованиями: как правило, очаг происхождения желудочковых аритмий в этих случаях находится в нижнебазальной стенке ЛЖ [7,10].

Причина фиброза точно не установлена. Это может быть результат повышенного давления на хорды или контактное повреждение в результате попеременного пролабирования створок в ЛП и возвращения их обратно [11]. В любом случае, Basso et al. показали, что морфологические изменения в миокарде предшествуют манифестации жизнеугрожающих аритмий и ВСС, а значит, МРТ с гадолинием может использоваться для стратификации риска у пациентов, угрожаемых по развитию таких осложнений. Как показало это исследование Basso [10] и работа Sriram et al. [7] к группе риска можно отнести: женщин молодого возраста с ПМК, включающим поражение двух створок клапана, с выявляемым аускультативно мезосистolicеским щелчком и неспецифическими изменениями Т волны в отведениях II, III, aVF, а также повышенной эктопической желудочковой активностью, исходящей попеременно из выносящего тракта ЛЖ и области папиллярных мышц (рис. 2). При неблагоприятном прогнозе у данной группы пациентов может рассматриваться более агрессивная лечебная тактика, в том числе хирургические методы лечения аритмий.

В январе 2016 г. Nordhues B.D. и соавторы опубликовали исследование, посвященное вопросу риска ВСС при ПМК [12]. Был проведен ретроспективный анализ данных 18 786 пациентов за период с июня 1990 г. по сентябрь 2014 г., которым проводилось ЭхоКГ. Пациенты были разделены на три группы: больные с ПМК, при котором пролабируют

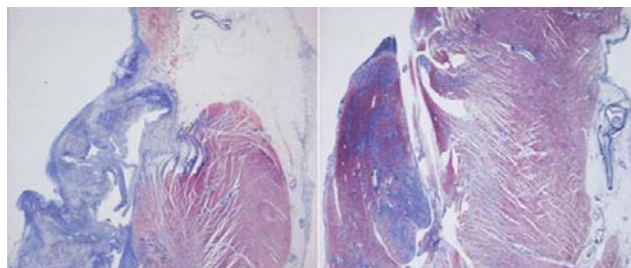


Рисунок 1. Слева: миксоматозно утолщенная задняя створка митрального клапана и фиброз нижнебазальной стенки левого желудочка. Справа: фиброз папиллярных мышц [10]. Окраска: трихром по Гейденгайну. Увеличение *25.

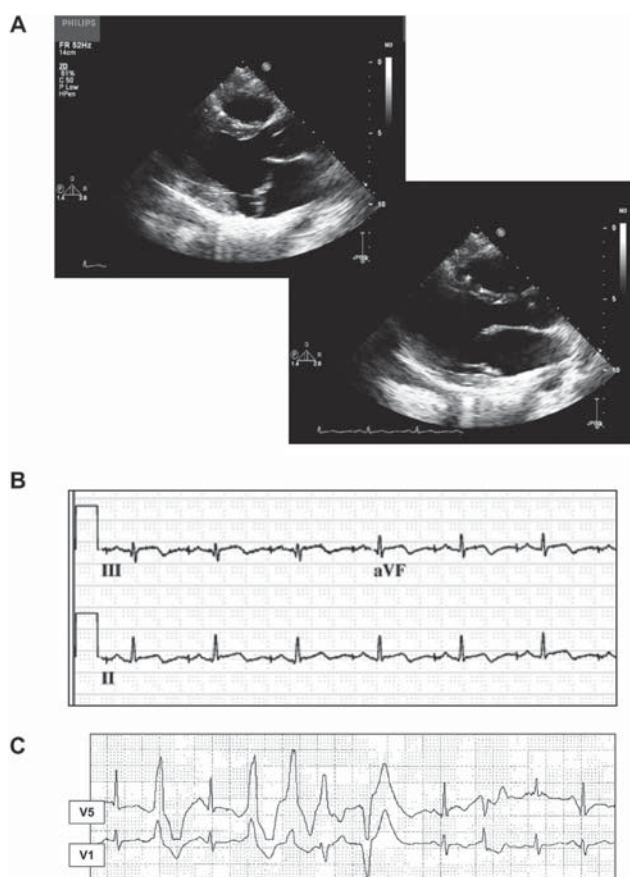


Рисунок 2. [7]: Предикторы ВСС при ПМК: ПМК с вовлечением двух створок клапана (А), изменения Т волны в отведениях II, III, aVF (В), частая желудочковая эктопическая активность.

Таблица 1. Встречаемость желудочковых нарушений ритма, частота имплантации ИКД и количество смертельных случаев среди пациентов по результатам исследования Nordhues B.D. [12]

	Пациенты с ПМК с двумя пролабиру- ющими створками (n=5669)	Пациенты с ПМК с одной пролабиру- ющей створкой (n=5669)	Контрольная группа (без ПМК) (n=5669)	Р
Имплантация ИКД, n (%)	77 (1,4)	70 (1,2)	61 (1,1)	0.94
ЖТ, n (%)	179 (3,2)	123 (2,2)	95 (1,7)	0.86
ФЖ/эпизоды остановки сердца, n (%)	54 (1,0)	65 (1,2)	55 (1,0)	0.26
Смерть от всех причин, n (%)	1188 (21,0)	1282 (22,6)	1404 (24,8)	<0.01

обе створки клапана, больные с ПМК с одной пролабирующей створкой и контрольная группа без ПМК. Между пациентами трех групп не было статистически значимых различий по возрасту, полу, ИМТ, степени митральной регургитации и ФВ ЛЖ. В группе пациентов с ПМК с двумя пролабирующими створками серединой возраст пациентов составил 62,08 лет, 47% больных были женщинами. Пациенты этой группы отличались меньшим количеством сопутствующих заболеваний в сравнении с группой пациентов с ПМК с одной пролабирующей створкой, но большим — в сравнении с контрольной группой. Исследователи посчитали, что это не отразится на статистической достоверности результатов. До указанного периода наблюдения количество пациентов с уже имплантированными кардиовертер-дефибрилляторами (ИКД) или перенёсших ЖТ и ФЖ/эпизодами ВСС составляло 1-3% в разных группах, однако было больше в группе больных с ПМК с вовлечением двух створок. Исследователи сравнили группы пациентов по трём показателям: частота развившихся желудочковых нарушений ритма, частота имплантации ИКД, количество смертельных случаев от всех причин. Результаты представлены в таблице (табл. 1)

У больных с ПМК с вовлечением двух створок клапана чаще развивались желудочковые нарушения ритма (ЖТ), однако между группами больных не было установлено статистически значимой разницы в частоте имплантации ИКД и числе смертельных случаев от всех причин. Напротив, эти показатели оказались ниже в группе пациентов с ПМК с двумя пролабирующими створками.

Авторы попытались объяснить кажущуюся нелогичность выводов возможными различиями в показаниях к ЭхоКГ у пациентов (пороки митрального клапана, ФЖ, пороки трехстворчатого клапана, кардиомегалия, артериальная гипертензия, стенокардия и т.д.), но утверждают, что показания во всех трех группах были схожими. Также они предположили, что не были учтены эпизоды дефибрилляции ИКД у пациентов с ПМК с вовлечением двух створок и уже имплантированными ИКД до периода исследования. Выводом исследования явилось все же, что ПМК в отсутствие других патологий со стороны сердеч-

но-сосудистой системы не приводит к увеличению риска ВСС.

Результаты исследования Nordhues et al. [12] вызвали интерес их коллег: одновременно была опубликована статья Al-Khatib, посвященная обсуждению сделанных выводов. [13] Al-Khatib обращает внимание на отсутствие информации о приеме пациентами бета-адреноблокаторов и проведенном хирургическом лечении ЖТ, что могло повлиять на уровень смертности. Также он считает, что разница в показаниях к ЭхоКГ все же могла существенно повлиять на результаты: объем выборки достаточно велик и сложно учесть все сопутствующие заболевания больных. Мог сыграть роль и возраст пациентов: возможно, ПМК повышает риск ВСС, и больные умирают до 60 лет. Al-Khatib заключает, что невозможно говорить о категоричном отсутствии повышенного риска ВСС при ПМК.

Литературные данные последних лет позволяют сделать вывод о том, что связь между ПМК и ВСС существует и реализуется через развитие жизнеугрожающих желудочковых аритмий. Установлен возможный аритмогенный очаг, который может быть визуализирован с помощью МРТ с гадолинием. Результаты приведенных исследований говорят о необходимости проведения стратификации риска у пациентов с ПМК и очерчивают группу больных, у которых риск ВСС повышен. Обращает на себя внимание, что это пациенты молодого трудоспособного возраста со сравнимо меньшими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Такие больные нуждаются в более активной лечебной тактике в отношении желудочковых аритмий, в том числе должен рассматриваться вопрос о хирургическом лечении (радиочастотная абляция, имплантация ИКД).

Ⓐ

Список литературы:

1. Бокерия О.Л., Базарсадаева Т.С. Внезапная сердечная смерть и пороки митрального и аортального клапанов. Анналы аритмологии. 2013; 10: 162-170.
2. Лекции по сердечно-сосудистой хирургии. Том 2. (Под редакцией Бокерия Л.А.) М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2001; 398 с.

3. Мазур Н.А. Внезапная сердечная смерть. Медпрактика. М.: 2003; 75–77.
4. Nishimura M.D., McGoon M.D. et al. Echocardiographically Documented Mitral-Valve Prolapse — Long-Term Follow-up of 237 Patients. N. Engl. J. Med. 1985; 313: 1305–1309.
5. Narayanan K., Uy-Evanado A., Teodorescu C. et al. Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Arrest in the Community, Heart Rhythm. 2015; 13(2): 498–503.
6. Anders S., Said S., Schulz F. Puschel K. Mitral valve prolapse syndrome as cause of sudden death in young adults. Forensic Sci. Int. 2007; 171(2–3): 127–130.
7. Sriram S.C., Syed F.F., Ferguson M.E. et al. Malignant Bileaflet Mitral Valve Prolapse Syndrome in Patients With Otherwise Idiopathic Out-of-Hospital Cardiac Arrest. J. Am. Coll. Cardiol. 2013; 62(3): 222–230.
8. Kligfield P., Levy D., Devereux R.B., Savage D.D. Arrhythmias and sudden death in mitral valve prolapse. Am. Heart. J. 1987; 113: 1298–1307.
9. Lichstein E. Site of origin of ventricular premature beats in patients with mitral valve prolapse. Am. Heart J. 1980; 100: 450–457.
10. Basso C., Marra M.P., Rizzo S. et al. Arrhythmic mitral valve prolapsed and sudden cardiac death. Circulation. 2015; 132: 556–566.
11. Noseworthy P.A., Asirvatham S.J. The Knot That Binds Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death. Circulation. 2015; 132(7): 551–552.
12. Nordhues B.D., Siontis K.C., Scott C.G. et al. Bileaflet mitral valve prolapse and risk of ventricular dysrhythmias and death. Journal of Cardiovascular Electrophysiology. 2016 doi: 10.1111/jce.12914
13. Al-Khatib S.M. The risk of sudden cardiac death in mitral valve prolapse: are all patients created equal? Journal of Cardiovascular Electrophysiology. 2016 doi: 10.1111/jce.12919

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

ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ У ВЗРОСЛЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА: МОЖНО ЛИ ПРЕДСКАЗАТЬ?

Europace. 2016 May 31. pii: euw060. [Epub ahead of print]

SUDDEN CARDIAC DEATH IN ADULT CONGENITAL HEART DISEASE: CAN THE UNPREDICTABLE BE FORESEEN?

Koyak Z¹, de Groot JR², Bouma BJ², Zwinderman AH³, Silversides CK⁴, Oechslin EN⁴, Budts W⁵, Van Gelder IC⁶, Mulder BJ⁷, Harris L⁴.

ВВЕДЕНИЕ: внезапная сердечная смерть (ВСС) является одной из основных причин смертности у взрослых пациентов с врожденными пороками сердца (ВПС). В качестве факторов риска в настоящее время описаны: нарушения ритма и проводимости, а также желудочковая дисфункция. Однако, электрокардиографические (ЭКГ) и эхокардиографические параметры могут меняться с течением времени, изменяя и прогностическую значимость.

МЕТОДЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ: ретроспективное исследование случай-контроль у взрослых пациентов с ВПС и доказанной или предполагаемой внезапной сердечной смертью. Всего было проскринировано 25 000 взрослых пациентов с ВПС. У всех пациентов проводилась оценка результатов ЭКГ и ЭхоКГ. Желудочковая функция оценивалась с помощью эхокардиографии по четырехбалльной шкале: 1 — нормальная [фракция выброса (ФВ) $\geq 50\%$]; 2 — незначительно сниженная (ФВ 40–49%); 3 — умеренно сниженная (ФВ 30–39%); 4 — значительно сниженная (ФВ $< 30\%$). Всего в исследование были включены: 131 пациент с внезапной сердечной смертью (средний возраст 36 ± 14 лет, 67% мужчин) и 260 пациентов — в группу контроля (средний возраст 37 ± 13 лет, 63% мужчины). В начале исследования, средняя продолжительность QRS составила 108 мс (диапазон 58–168 мс) в исследуемой группе и 97 мс (диапазон 50–168 мс) в контрольной группе. За время наблюдения было выявлено увеличение продолжительности QRS со скоростью $1,6 \pm 0,5$ против $0,5 \pm 0,2$ мс/год в исследуемой группе и группе контроля соответственно ($p = 0,011$). Дисперсия интервала QT на исходном уровне составляла 61 мс (диапазон 31–168 мс) в исследуемой группе и 50 мс (диапазон 21–129 мс) в контрольной группе. Дисперсия интервала QT увеличивается со скоростью $1,1 \pm 0,4$ мс/год у пациентов исследуемой группы и уменьшалась со скоростью $0,2 \pm 0,2$ мс/год в контрольной группе ($p = 0,004$). Увеличение продолжительности QRS ≥ 5 мс/год был связан с повышенным риском внезапной сердечной смерти [OR 1,9, 95% доверительный интервал (ДИ) 1.1–3.3, $P = 0,013$]. Изменение по сравнению с любым базовым показателем функции ЛЖ (нормальной, незначительно или умеренно сниженной) до тяжелой желудочковой дисфункции было связано с высоким риском внезапной сердечной смерти (OR 16,9, 95% CI 1.8–120.1, $P = 0,008$).

ВЫВОД: у взрослых пациентов с ВПС, длительность комплекса QRS и желудочковая дисфункция прогрессируют с течением времени, что сопровождается повышением риска внезапной сердечной смерти.

Я.М., Вахрушев, Н.А. Хохлачева*

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

ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА, ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, ПРОФИЛАКТИКА

J. M., Vakhrushev, N. A. Khokhlacheva*

Izhevsk State Medical Academy, Department of Propedeutics of internal diseases with the course of nursing, Izhevsk, Russia

GALLSTONE DISEASE: EPIDEMIOLOGY, RISK FACTORS, CLINICAL FEATURES, PREVENTION

Резюме

Желчнокаменной болезнью (ЖКБ) страдает около 10% населения, при этом в последние годы она приобрела устойчивую тенденцию к росту. В структуре факторов риска желчного камнеобразования имеются возрастные и гендерные особенности. У женщин это множественные беременности и роды — относительный риск (ОР) составляет 4,62, индекс массы тела более 26 — ОР 4,57, несоблюдение принципов рационального питания — ОР 3,94. У мужчин важное значение имеет гиподинамия — ОР 4,25, увеличение коэффициента атерогенности — ОР 3,87 иотягощенная по ЖКБ наследственность — ОР 2,05. Клиническими проявлениями ЖКБ у лиц молодого возраста являются приступы желчной колики, нередко носящие затяжной характер с проявлениями желтухи. Для людей пожилого и старческого возраста более характерно латентное течение ЖКБ, проявляющееся тупыми болями. Такое течение приобретает ЖКБ в каменную стадию, завершающуюся, как правило, холецистэктомией. Успешная профилактика возможна лишь в раннюю (докаменную) стадию ЖКБ. В диагностике ранней стадии ЖКБ используются УЗИ (выявление билиарного сладжа) и исследование физико-химических свойств пузырной и печеночной желчи. В обзоре приведены современные данные о возможности консервативного лечения и профилактики ЖКБ.

Ключевые слова. Желчнокаменная болезнь, распространенность, факторы риска, профилактика.

Abstract

Gallstone disease (GSD) affects about 10% of the population, while in recent years it has gained a steady growth trend. In the structure of risk factors of gall stone formation are age and gender characteristics. In women, this is a multiple pregnancy and birth — relative risk (RR) is 4,62, body mass index more than 26 — RR 4,57, failure to observe principles of a balanced diet — RR 3,94. In men, the importance of physical inactivity — RR 4,25, an increase of atherogenic coefficient — RR 3,87 and burdened by GSD genetics — RR 2,05. Clinical manifestations of gallstone disease among people of young age are attacks of biliary colic, often wearing a protracted with jaundice. For people of elderly and senile age is characterized by a latent period of GSD, manifested by dull pain. Such a flow acquires a GSD in the stone stage, culminating, as a rule, a cholecystectomy. Successful prevention is only possible in the early (documentary) stage GSD. In the diagnosis of early stages of gallstone disease by ultrasound (detection of biliary sludge) and study the physicochemical properties of the cystic and hepatic bile. In the review contemporary data on the possibility of conservative treatment and prevention of gallstone disease.

Key words. Gallstone disease, prevalence, risk factors, prevention.

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-30-35

БС — билиарный сладж, ВЗ_ж — вязкость желчи, ЖК_ж — желчные кислоты в желчи, ЖКБ — желчнокаменная болезнь, ЖП — желчный пузырь, ИМТ — индекс массы тела, КА — коэффициент атерогенности, ОР — относительный риск, ПН_ж — поверхностное натяжение желчи, УВ_ж — удельный вес желчи, УДХК — урсодезоксихолевая кислота, ФЛ_ж — фосфолипиды желчи, ХС_ж — холестерин желчи

Эпидемиология

По данным многочисленных наблюдений отмечается устойчивый рост заболеваемости населения желчнокаменной болезнью (ЖКБ) [6, 8, 16, 17, 18, 33].

По данным 24 Всемирного конгресса гастроэнтерологов (2014) в настоящее время ЖКБ встречается более чем у 10% населения земного шара. По России в целом до 1995 года не было уточненных данных по эпидемиологии ЖКБ [10, 12, 13, 15]. Однако, при мас-

* Контакты. E-mail: stoxel@yandex.ru. Телефон: (950) 810-61-87

штабном исследовании, проведенном в 1991-1993 гг. в Москве, выявлена четкая тенденция к росту заболеваемости с 109 388 случаев в 1991 г. до 144 614 случаев в 1993 г. [11]. В период с 1911 по 1931 г. конкременты в желчном пузыре на аутопсии обнаруживали в 1,1% случаев, в период с 1956 по 1985 г. — в 14,4%, в период с 1998 по 2010 г. — уже в 26,5% [25, 38]. При сохранении современных темпов роста к 2050 году ЖКБ будет страдать 20% населения планеты [7, 9].

По распространенности ЖКБ занимает лидирующие позиции, уступая лишь сердечно-сосудистой патологии и сахарному диабету [19]. Одни авторы ЖКБ считают самым распространенным среди заболеваний пищеварительной системы [14, 28], другие авторы, отдавая первое место язвенной болезни, позиционируют ЖКБ как вторую проблему в гастроэнтерологии [26]. В связи с этим, проблема ЖКБ, образно названной «болезнью благополучия», является одной из наиболее актуальных для современной медицины [3, 4, 30, 36], существенным бременем для здравоохранения многих стран, включая и Россию [20, 39].

Факторы риска, особенности клинического течения.

Эпидемиологическими исследованиями, установленным фактором риска ЖКБ является возраст. Однако в последние несколько десятилетий отмечается тенденция к расширению возрастного диапазона [24, 27], уже не нонсенс выявление холелитиаза в детском возрасте с частотой около 5% [12, 21, 30, 39, 40].

В семьях с предрасположенностью к ЖКБ по линии матери эта патология встречается гораздо чаще, чем по линии отца [12, 37]. Интересны данные о том, что частота ЖКБ у детей в семьях взрослых с холециститом была выше в 3,5 раза, а в семьях взрослых с ЖКБ — в 1,7 раза. Причем у детей, родители которых имеют холелитиаз, насыщение желчи холестерином является более высоким [12].

У детей и подростков существенных различий по полу в частоте холелитиаза не получено [12]. Различия в заболеваемости ЖКБ у мужчин и женщин появляются лишь после наступления полового созревания, что позволяет предположить влияние женских половых гормонов на эту диспропорцию. Доказано, что в период менопаузы наблюдаются изменения гормонального профиля, сопровождающиеся снижением сократительной функции желчного пузыря [23]. Гормональные перестройки не влияют на желчное камнеобразование у мужчин [21].

В развитии холелитиаза у женщин значительное место (75% — 82,3%) отводят частым беременностям и родам, что обусловлено изменением гормонального фона, снижением сократительной функции желчного пузыря (ЖП) и секреции желчных кислот (ЖК) в

этот период [22]. У 50% женщин во время беременности по данным УЗИ ЖП выявляется билиарный сладж (БС), наиболее частым вариантом которого является микролитиаз [22, 23].

ЖКБ особенно часто встречается у много рожавших женщин. В последнем триместре беременности в результате давления увеличенной матки на органы брюшной полости снижается сократительная функция ЖП [32, 34]. Помимо этого, беременность сопровождается существенными изменениями физико-химического состава желчи. Самый высокий процент наличия БС и образования желчных камней отмечен у женщин в возрастных группах 22-25 и 41-45 лет [1, 8, 15, 22]. Кроме того, замечено частое выявление БС у женщин, принимающих противозачаточные препараты. Причиной метаболических нарушений, ведущих к дестабилизации биохимического состава желчи, в этих случаях является повышение уровня эстрогенов крови [23]. Эстрогены стимулируют печеночные рецепторы к липопротеину, а также усиливают всасывание холестерина в кишечнике и его секрецию в желчь [15, 41]. У женщин, принимавших оральные контрацептивы, желчные камни возникают в 2 раза чаще и формируются раньше, чем у тех, кто не принимал эти препараты [22]. Представляет интерес тот факт, что БС, появляющийся в период беременности, в 70% спонтанно исчезает после родов [23, 25].

Вышеизложенное объясняет то, что принадлежность к женскому полу является одним из факторов, способствующих перенасыщению желчи холестерином [4, 10, 16, 41], поэтому во всем мире ЖКБ значительно чаще встречается у женщин, чем у мужчин [3, 8, 23, 38]. По разным данным это соотношение составляет 1,53:1 [3, 4, 31], 3:1 [15], 6:1 [13], 8:1 [25]. По данным аутопсии, камни в ЖП находят у 20% женщин и 8% мужчин, то есть в соотношении 2,5:1 [35]. В Удмуртской республике (УР) общая заболеваемость ЖКБ с 2005 по 2009 год в среднем составила среди мужчин 97,3 на 100 000 взрослого населения, среди женщин — 333,8 на 100 000 взрослого населения, другими словами, ЖКБ страдает каждая 3-4 женщина и каждый 13-15 мужчина, то есть соотношение женщин и мужчин в УР составляет в среднем 5:1 [5, 29].

Представляют интерес работы Петухова В.А. [25], основанные на анализе 3732 протоколов вскрытий, свидетельствующие о том, что после 70 лет различия в численности ЖКБ среди мужчин и женщин стираются: холелитиаз в возрасте 40-44 лет выявляется у 22,4% женщин и лишь у 3% мужчин, в возрасте 55-59 лет — соответственно у 25,7% и 11,1%, в возрасте 62-65 лет — у 34% и 20,2%, в возрасте 70-74 лет — у 27,7 и 23,5%.

Установлена связь ЖКБ со структурой питания населения. Пища с высоким содержанием животного жира, холестерина, рафинированных углеводов способствует перенасыщению желчи холестерином [9,

16, 28]. На развитие холелитиаза влияет также частое употребление острых приправ, дефицит в рационе питания витаминов (в первую очередь витамина Е), клетчатки [5, 15, 32]. Пища с низким содержанием пищевых волокон замедляет кишечный транзит, что способствует повышенному всасыванию вторичных желчных кислот, в результате чего повышаются литогенные свойства желчи [7, 13, 34]. Следствием несбалансированного питания, переедания является избыточная масса тела, являющаяся важным фактором риска развития холелитиаза [4, 9, 15, 30]. Причем риск холелитиаза возрастает по мере увеличения степени ожирения, количество продуцируемого холестерина прямо пропорционально избытку массы тела [16, 18]. Индекс массы тела (ИМТ) более 35 увеличивает риск образования желчных конкрементов в 20 раз, как у женщин, так и у мужчин [13, 36, 38].

Значительное возрастание заболеваемости ЖКБ с увеличением возраста обусловлено происходящими в желчном пузыре инволютивными изменениями, такими, как удлинение и увеличение его в объеме за счет снижения тонуса мускулатуры и эластичности стенок, постепенно развивающаяся атрофия мышечных клеток, эластофиброз интимы артерий. Все вышеперечисленные факторы, а также снижение концентрационной и моторно-эвакуаторной функций желчного пузыря приводят к застою желчи [4, 14]. У пожилых людей снижается толерантность к длительной алиментарной нагрузке, процессы метаболизма экзогенного холестерина значительно замедляются, кроме того, происходит снижение потребности организма в холестерине, как в строительном материале, что и является причиной повышенного его выделения с желчью [17, 24].

Форсированное похудание представляет собой другую крайность, имеющую негативные последствия. Резкое ограничение основных продуктов питания, их несбалансированность, а также голодание способствуют камнеобразованию, так как эти факторы приводят к нарушению энтерогепатической циркуляции ЖК [14, 21]. При длительном прерывании энтерогепатической циркуляции, что наблюдается при голодании, оказывается недостаточно ЖК для образования такого количества мицелл, которое необходимо для удержания холестерина в растворенном состоянии, вследствие чего желчь становится литогенной [8, 18, 40]. После восстановления нормального питания БС исчезает практически у всех больных примерно через 4 недели [1, 10, 22].

Существуют сведения о влиянии гиподинамии на развитие холецистолитиаза. В группе лиц, которые проводят за просмотром телевизора 40 часов в неделю, что актуально для лиц пенсионного возраста, риск развития ЖКБ был в 2 раза выше [37]. Заболевание встречается гораздо реже среди лиц, занимающихся тяжелым физическим трудом [24].

Как свидетельствуют фундаментальные научные исследования [3, 4, 13, 15, 16, 18, 20, 21], ЖКБ развивается на фоне выраженных нарушений химического состава желчи. О литогенности желчи свидетельствуют значительное снижение концентрации ЖК и фосфолипидов (ФЛ), являющихся стабилизаторами коллоидного состояния желчи и перенасыщение желчи холестерином (ХС) [4, 5, 14]. Изменения физико-коллоидных свойств литогенной желчи заключаются в повышении уровня вязкости ($BZ_{ж}$), поверхностного натяжения ($ПН_{ж}$), удельного веса ($УВ_{ж}$), что способствует осаждению кристаллов холестерина, агрегации и нуклеации желчи [3, 13, 30].

Химический состав желчи и ее физико-коллоидные свойства в определенной степени зависят от возраста. У пациентов до 40 лет литогенность желчи обеспечиваются, в первую очередь, за счет усиленного синтеза ХС в печени, у пациентов после 50 лет — в результате снижения пула ЖК, повышения $BZ_{ж}$ и $ПН_{ж}$, в возрасте от 40 до 50 лет — эти процессы примерно уравновешены [31]. При склонности к желчному камнеобразованию в молодом возрасте замедляются процессы метаболизма экзогенного холестерина, в пожилом — уменьшается активность 7-альфа-гидроксилазы — основного фермента синтеза желчных кислот из холестерина отмечена и другими исследователями [9, 26, 39].

Клинические симптомы заболевания зависят от места расположения желчных камней, их размеров, состава и количества, наличия и активности сопутствующей инфекции, функционального состояния желчевыделительной системы, поражения других органов пищеварения. Приступы протекают наиболее тяжело при наличии камней в общем желчном протоке. При этом приступ колики носит затяжной характер, в конце его может возникнуть кратковременная желтуха (механического характера) в результате длительного спазма (2-3 дня) общего желчного протока, потемнение мочи и обесцвечивание кала. Возникновение желчной колики провоцируется погрешностями в диете, физическими или нервными потрясениями и другими факторами.

Приступ боли при ЖКБ обычно сопровождается тошнотой и повторной рвотой (вначале с остатками пищи, с примесью желчи, затем вязкой, окрашенной в желтый цвет жидкостью), вздутием живота, задержкой стула и мочеотделения, которое возникает рефлекторно. Может наблюдаться лихорадка, как следствие присоединившегося холецистита [25]. Частота приступов бывает различной: от одного раза в несколько месяцев или даже лет до нескольких раз в день. Приступ более продолжается от нескольких минут до нескольких часов, а иногда до 1-2 дней, заканчивается так же внезапно, как и начинается, и состояние больного улучшается [5, 6].

Для лиц пожилого и старческого возраста более характерно латентное течение ЖКБ (77%) [17, 24]. В течение длительного периода они периодически испытывают неприятные ощущения в правом подреберье (чувство тяжести, распирания после еды), иногда отмечается слабо выраженная тупая боль после приема жирной, жареной или острой пищи, иррадиирующая в правое плечо, лопатку, подлопаточную область, область сердца, правую половину спины, поясницу. Нередко боль обостряется во время тряской езды, сотрясения тела при резких движениях, при работе в наклонном положении. Чаще беспокоит лишь горечь во рту, отрыжка, запоры, такие неспецифические симптомы как повышенная раздражительность, быстрая смена настроения, головная боль, головокружение, в 79,4% случаев единственным проявлением заболевания является астенический синдром [4, 5, 30]. При объективном обследовании определяется менее выраженное, чем у молодых пациентов напряжение мышц передней брюшной стенки, отрицательные желчно-пузырные симптомы.

Атипичность симптоматики ЖКБ у пожилых объясняется включением в патологический процесс соседних органов, таких как двенадцатиперстная кишка, печень, поджелудочная железа, желудок, кишечник. Так, по данным наших наблюдений [5, 6, 30] и других исследователей у 79% больных пожилого возраста выявляется сопутствующая патология, в этих случаях ЖКБ может протекать под маской других заболеваний [17].

Среди сопутствующих заболеваний других органов и систем ведущее место отводится сердечно-сосудистой патологии. Это может быть объяснено наличием общих патогенетических механизмов сердечно-сосудистых заболеваний и ЖКБ — атерогенной дислипидемии [26, 27]. Патология сердечно-сосудистой системы представлена, в основном, ишемической болезнью сердца (64,3%), гипертонической болезнью (74,8%) и атеросклерозом [24, 28, 35]. В работах Ильченко А.А. [16] указывается даже на возможность у пожилых стенокардитической формы ЖКБ.

Своевременная и полноценная диагностика ЖКБ должна быть комплексной, что предполагает, в частности, вдумчивый анализ жалоб больного, детальное физикальное обследование, использование ряда лабораторных и инструментальных методов. Все это позволяет не только установить диагноз, но и определить ее стадию, размеры и количество камней, степень функциональных и морфологических изменений ЖП и гепатобилиарной системы.

При анализе анамнестических данных обращается внимание на способствующий фактор заболевания. Однако у значительной части больных установить причину болезни не представляется возможным. А вот провоцирующие факторы приступов ЖКБ

часто удается определить: ими могут являться умеренная еда (жирная пища), прием спиртных напитков, тряская езда, тяжелые физические усилия, стрессы и др.

Результаты наших исследований [3, 4, 30], свидетельствующие о том, что наиболее значимыми медико-биологическими и социально-гигиеническими факторами риска ЖКБ являются нарушение диеты, избыточная масса тела или ожирение, гиподинамия, возраст старше 50 лет и женский пол, находят свое подтверждение в работах Лазебника Л.Б. [17, 18], Ильченко А.А. [15], Иванченковой Р.А. [13], Григорьевой И.Н. [8, 9], Melgoza F [38]. Причем в структуре факторов риска желчного камнеобразования имеются гендерные особенности: если у женщин это множественные беременности и (или) роды (более 3) — относительный риск (ОР) 4,62, ИМТ более 26 — ОР 4,57 и несоблюдение принципов рационального питания (нарушение режима питания, переедание или голодание, употребление в большом количестве животных жиров) — ОР 3,94, то у мужчин это гиподинамия — ОР 4,25, увеличение коэффициента атерогенности (КА) — ОР 3,87 и отягощенная по ЖКБ наследственность — ОР 2,05 [3, 31].

Профилактика

В последние годы значительно увеличилось число операций по поводу ЖКБ, в связи с чем холецистэктомия занимает уже второе место после аппендэктомии [2, 25, 40]. В мире выполняется ежегодно более 500 тыс. холецистэктомий, в России — около 130-150 тыс. [41], а также около 100 тыс. — на территории СНГ [22]. Увеличение оперативных вмешательств по поводу ЖКБ во многом связано с латентным течением заболевания и диагностикой ЖКБ уже на поздних стадиях, когда консервативные методы лечения малоэффективны или их применение невозможно.

Однако холецистэктомия не компенсирует сложных патофизиологических нарушений, имеющих место при ЖКБ, основным из которых являются печеночно-клеточная дисхолия, изменение физико-химических свойств желчи [2, 4, 27, 33]. После операции патологические процессы, характерные для этого заболевания, протекают в новых анатомо-физиологических условиях, характеризующихся выпадением физиологической роли ЖП, нарушением работы сфинктерного аппарата билиарного тракта, расстройством нейрогуморальной регуляции желчсекреторной и желчэксекреторной функций печени [2, 25]. Известно, что холецистэктомия не избавляет больного от обменных нарушений, лежащих, как известно, в основе холестолитиаза. Кроме того, высокая оперативная активность по поводу ЖКБ породила новую проблему в гастроэнтерологии — постхолецистэктомический синдром, который развивается у половины больных [2].

В этой связи особое значение приобретают вопросы ранней диагностики, консервативного лечения и профилактики ЖКБ. Для диагностики ранней стадии ЖКБ пациентам с любой патологией билиарного тракта помимо УЗИ, при котором может быть выявлен БС, необходимо проведение многофракционного дуоденального зондирования с последующим исследованием физико-химического состава пузырной и печеночной фракций желчи [4, 5, 15, 16, 30].

Принципиально важными направлениями патогенетической терапии ранней стадии ЖКБ и профилактики желчного камнеобразования являются нормализация физико-химических свойств желчи и восстановление моторно-тонической функции билиарного тракта [21, 25, 36].

Многочисленные работы посвящены раскрытию основных механизмов действия урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), широко освещается клиническая эффективность препаратов на ее основе [4, 6, 16, 18, 20, 41] в терапии синдрома БС. Об уменьшении литогенных свойств желчи на ранней стадии ЖКБ отмечено при применении хофитола, симвастатина, энтеросана [13, 28, 32].

В ряде работ указывается на то, что к регрессу БС приводят энтеросорбенты — энтеросан [37], в связи с чем эти препараты также могут быть рекомендованы для лечения начальных стадий ЖКБ. На нашей кафедре доказана эффективность сочетанного применения УДХК и полифепана [4] и УДХК и минеральной воды «Увинская» [5, 6] при лечении БС. Отдельные сообщения имеются об уменьшении литогенных свойств желчи на ранней стадии ЖКБ при применении хофитола и симвастатина [40].

С целью восстановления сократительной функции желчного пузыря применяют холеретические и холецистокинетические средства. В качестве лечебно-профилактических средств ЖКБ используются миотропные спазмолитики [4, 5]. Однако большинство из них оказывает генерализованное действие, что лежит в основе развития различных побочных эффектов, ограничивающих их применение. В связи с этим заслуживают внимания препараты, оказывающие селективное действие на сфинктер Одди (дюспаталин, гимекромон, мебеверин).

Во избежание полипрогмазии в настоящее время в арсенале врача появились препараты, которые могут одновременно воздействовать на два и более патогенетических звена. Так, гимекромон (7-гидрокси-4-метилкумарин) усиливает холерез и оказывает селективный спазмолитический эффект на сфинктер Одди. Сочетая в себе спазмолитические и желчегонные свойства, гимекромон обеспечивает гармоничное опорожнение внутри- и внепеченочных желчных путей, своевременное и беспрепятственное поступление желчи в

двенадцатиперстную кишку. Облегчая приток желчи в пищеварительный тракт, гимекромон тем самым усиливает энтерогепатическую рециркуляцию желчных кислот [4, 5, 6].

Для лечения I стадии ЖКБ предложена и апробирована медикаментозная комбинация, включающая урсодезоксихолевую кислоту в суточной дозировке 10 мг на кг массы тела и гимекромон в дозировке 400 мг 3 раза в день [4, 5, 6]. Медико-экономический анализ показывает, что терапия на стадии БС не только более эффективна, но и экономически обоснована [4, 6, 14, 15, 28].

Важно отметить, что большинство факторов риска, способствующих возникновению и развитию заболевания, зависят от самих людей — их поведения, образа жизни. Существенным препятствием для формирования активного поведения по укреплению собственного здоровья остается низкая гигиеническая медицинская культура значительной части населения.

Для активной пропаганды здорового образа жизни и условий его формирования в настоящее время широко организуются Школы здоровья. Использование программы терапевтического обучения пациентов с ранней стадией ЖКБ в Школе здоровья, методология учебного процесса позволяет сформировать у пациентов интерес к медицинским знаниям и методам профилактики ЖКБ. О повышении медицинской активности пациентов свидетельствуют результаты опроса после обучения в школе: 85,71% пациентов решили прекратить употребление алкоголя, 74,19% — бросить курить, 54,47% — пересмотреть свой двигательный режим и 45,52% — пересмотреть характер и режим питания [4, 5, 6].

Резюмируя приведенные сведения можно заключить, что проблема ЖКБ остается болевой точкой современной терапевтической и хирургической гастроэнтерологии. Несмотря на длительную историю изучения холецистолитиаза многие вопросы, касающиеся неуклонного роста заболеваемости, совершенствования ранней диагностики и разработки эффективных способов профилактики, требуют изучения и развития. Однако имеющийся определенный опыт по ранней диагностике холелитиаза и успешному консервативному лечению на предкаменной стадии вселяет оптимизм на достижение положительных результатов в профилактике ЖКБ.

A

Список литературы:

1. Мехтиев С.Н. и др. Билиарный сладж: нерешенные вопросы. Лечащий врач. 2010; 8: 3-7.
2. Быстровская Е.В., Ильченко А.А. Отдаленные результаты холецистэктомии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008; 5: 23-27.
3. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А. Факторы, способствующие образованию желчных камней и их взаимодействие. Терапевтический архив. 2010; 1: 8-10.

4. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А. Опыт консервативного лечения пациентов с желчнокаменной болезнью. Ижевск, 2011; 143 с.
5. Вахрушев Я.М., Горбунов А.Ю. Заболеваемость холелитиазом в Удмуртской Республике. Ижевск, 2013; 132 с.
6. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А., Горбунов А.Ю. Желчнокаменная болезнь (эпидемиология, ранняя диагностика, диспансеризация). Ижевск, 2014; 132 с.
7. Григорьев П.Я., Солуянова И.П., Яковенко А.В. Желчнокаменная болезнь и последствия холецистэктомии: диагностика, лечение, профилактика. Лечащий врач. 2002; 6: 26-32.
8. Григорьева И.Н. Основные факторы риска желчнокаменной болезни. РЖГГК. 2007; 6: 17-21.
9. Григорьева И.Н., Романова Т.И. Основные факторы риска и качество жизни у больных желчнокаменной болезнью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 4: 21-25.
10. Гурьев Д.А., Волевач Л.В. Выявление различных форм билиарного сладжа в желчном пузыре у беременных. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008; XVIII (5) прил. № 32 (материалы четырнадцатой Российской Гастроэнтерологической Недели, 6-8 октября, 2008 г.): 114.
11. Дорофеев М.Е., Сухарева Г.В. Распространенность, факторы риска и значение клинических проявлений желчнокаменной болезни среди населения г. Москвы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2006; 4: 37-42.
12. Запруднов А.М., Богомаз Л.В., Харитонов Л.А. Морфофункциональные особенности печени у детей с аномалиями желчного пузыря по данным динамической гепатобилисцинтиграфии. Гастробюллетень. 2001; 2-3 (материалы (тезисы докладов) 3-го Российского научного форума «Санкт-Петербург — Гастро-2001»): 38.
13. Иванченкова Р.А., Атькова Е.Р. Желчнокаменная болезнь и холестероз желчного пузыря: разные заболевания или различные проявления единого процесса? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 4: 92-97.
14. Ильченко А.А., Делюкина О.В. Клиническое значение билиарного сладжа. Consilium medicum. 2005; 2: 28-32.
15. Ильченко А.А. Достижения, спорные и нерешенные вопросы билиарной патологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008; 5: 4-10.
16. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. Руководство для врачей. Москва: МИА, 2011; 880 с.
17. Лазебник Л.Б. Заболевания органов пищеварения у пожилых. М: Анахарсис. 2003; 185 с.
18. Лазебник Л.Б., Ильченко А.А. Насколько реальна и эффективна первичная профилактика холелитиаза? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 4: 3-6.
19. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. М.: изд-ий Дом ГЕОТАР-МЕД. 2001; 325 с.
20. Маев И.В., Дичева Д.Т., Бугагина Т.А. Частота выявления билиарного сладжа при язвенной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2004; 6: 23.
21. Максимов В.А., Чернышев А.Л., Тарасов К.М., Неронов В.А. Билиарная недостаточность. Москва, «Адамант», 2008; 232 с.
22. Мироджова С.Г. Влияние беременности на химический состав желчи и функциональное состояние желчного пузыря. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2001; XI(5) прил. № 15 (материалы Седьмой Российской Гастроэнтерологической Недели, 29 октября-2 ноября 2001 г., Москва): 94.
23. Никитин Ю.П., Григорьева И.Н. Женские половые гормоны и некоторые другие факторы в патогенезе желчно-каменной болезни. Терапевтический архив. 2005; 2: 89-92.
24. Пальцев А.И., Еремина А.А., Горбунова Е.Н. Патология билиарного тракта у лиц пожилого возраста с позиций системного подхода. Принципы терапии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 4: 48-54.
25. Петухов В.А. Желчнокаменная болезнь и синдром нарушенного пищеварения. М.: Веди, 2003; 125 с.
26. Селезнева Э.Я. Особенности клинического течения сочетания желчнокаменной и язвенной болезни у больных в пожилом и старческом возрасте. Клиническая геронтология. 2006; 1: 66-68.
27. Селезнева Э.Я., Ильченко А.А. Клинические и патогенетические особенности желчнокаменной болезни, сочетающейся с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 4: 31-36.
28. Скворцова Т.Э., Ситкин С.И., Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Ткаченко Е.И. Желчнокаменная болезнь: современные подходы к диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей). Москва, 2013; 35 с.
29. Тренина Д.В., Горбунов А.Ю., Хохлачева Н.А., Степанова М.С. Желчнокаменная болезнь в Удмуртской Республике. Тезисы 40-й Научной сессии «Дискуссионные вопросы гастроэнтерологии». Москва 5-6 марта 2014: 78.
30. Хохлачева Н.А., Сучкова Е.В., Вахрушев Я.М. Пути повышения эффективности диспансеризации больных ранней стадией желчнокаменной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013; 4: 15-20.
31. Хохлачева Н.А., Сергеева Н.Н., Вахрушев Я.М. Возрастные и гендерные особенности развития желчнокаменной болезни. Архив внутренней медицины. 2016; 1(27): 34-39.
32. Acalovshi M. Cholesterol gallstones: from epidemiology to preventive. Postgrad. Med. J. 2007; 77: 221-229.
33. Buchner A.M. Factors influencing the prevalence of gallstones in liver disease: the beneficial and harmful influences of alcohol. Am. J. Gastroenterol. 2002; 97 (4): 905-909.
34. Safioleas M.C. et al. Congenital duplication of the gallbladder. Am. Surg. 2006; 72 (3): 217-220.
35. van Eijck F.C. et al. Hartmann's gallbladder pouch revisited 60 years later. Surg. Endosc. 2007; 21 (7): 1122-1125.
36. Sun X. et al. Interstitial cells of Cajal in the murine gallbladder. Scand. J. Gastroenterol. 2006; 41 (10): 1218-1226.
37. Marshall H.U., Einarsson C. Gallstone disease. J. Int. Med. 2007; 261: 529-542.
38. Melgoza F., Narula N., Wu M.L. Docetaxel-induced mitotic arrest in epithelium of gallbladder: a hitherto unreported occurrence. Int. J. Surg. Pathol. 2008; 16 (2): 186-188.
39. Akatsu T. et al. Primary undifferentiated spindle-cell carcinoma of the gallbladder presenting as a liver tumor. J. Gastroenterol. 2005; 40 (10): 993-998.
40. Xu L.N., Wang X., Zou S.Q. Effect of histone deacetylase inhibitor on proliferation of biliary tract cancer cell lines. World J. Gastroenterol. 2008; 14 (16): 2578-2581.
41. Yoo E.H., Lee S.Y. The prevalence and risk factors for gallstone disease. Clin. Chem. Lab. Med. 2009; 47 (7): 795-807.

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

Н.Ф. Плавун^{1,2}, В.А. Кадышев^{1,2}, Т.Я. Чернобровкина³,
Л.Н. Проскурина², Е.В. Кардонова⁴

¹Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, кафедра скорой медицинской помощи лечебного факультета, г. Москва, Россия

²Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова, г. Москва, Россия

³ГБОУ ВПО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И. Пирогова», кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета, г. Москва, Россия

⁴ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 ДЗМ», г. Москва, Россия

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКЗАНТЕМ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

N.F. Plavunov^{1,2}, V.A. Kadyshev^{1,2}, T.Ya. Chernobrovkina³,
L.N. Proskurina², E.V. Kardonova⁴

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

²First aid station named after A.S. Puchkov, Moscow, Russia

³Federal State budget institution of higher education «Pirogov Russian National Research Medical University», Department of Infectious Diseases and Epidemiology (general medicine faculty), Moscow, Russia

⁴Infectious Clinical Hospital № 1 of the Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russia

DIAGNOSTIC SIGNIFICATION OF EXANTHEMA IN THE PREHOSPITAL CARE IN INFECTIOUS DISEASES

Резюме

Заболевания, протекающие с поражением кожи, представляют значительную дифференциально-диагностическую трудность для врачей многопрофильных стационаров и требуют консультации врача-инфекциониста. В статье освещается проблема ранней диагностики острых инфекционных заболеваний, протекающих с экзантемами. Проведен анализ качества диагностики инфекционной патологии по результатам работы консультативных инфекционных бригад скорой медицинской помощи за 2013-2014 гг.

Ключевые слова: догоспитальный этап, скорая медицинская помощь, экзантема, инфекционные заболевания, ранняя диагностика.

Abstract

Disease, with exanthema, pose a significant differential diagnostic difficulty for physicians multidisciplinary hospitals and require the consultation of an infectious disease physician. The article highlights the problem of early diagnostics of acute infectious diseases proceeding with exanthema. The analysis of quality of diagnostics of infectious disease on the outcomes of the consultative infectious ambulance team for 2013-2014.

Key words: prehospital care, emergency medical services, exanthema, infections diseases, early diagnosis.

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-36-41

ГЛПС — геморрагическая лихорадка с почечным синдромом

Введение

На современном этапе инфекционные болезни остаются широко распространенными. Чаще всего, инфекционные больные первично обращаются к врачам скорой медицинской помощи, к участковым

терапевтам и педиатрам, а не к врачам-инфекционистам. Если инфекционный пациент после первого обращения к врачу не будет госпитализирован по назначению и (или) изолирован, то это может привести и к блокированию эффективности противоэпидемических мероприятий. Поэтому ранняя догоспи-

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

тальная диагностика инфекционных заболеваний играет ключевую роль не только с клинических, но и с эпидемиологических позиций [6].

Наибольшее значение в диагностике инфекционных болезней имеет детальный сбор эпидемиологического анамнеза. Диагностическая информативность эпиданамнеза на современном этапе особенно ценна с учетом «обеднения» и трансформации клинической симптоматики инфекционных болезней и ростом микст-инфицирования. Под эпиданамнезом понимают совокупность сведений, характеризующих возможный источник заражения, механизм и пути передачи инфекции. План сбора эпиданамнеза включает данные профессиональной занятости пациента, географический анамнез, сезонность и групповой характер некоторых инфекционных болезней. Необходимо также учитывать, что эпиданамнез информативен в пределах инкубационного периода предполагаемой инфекции [6, 8, 10].

Клиническая диагностика инфекционных болезней базируется на выявлении патогномичных симптомов. Облегчает постановку диагноза комплексная оценка ряда симптомов, выявление синдромов. Основные клинические синдромы, наблюдающиеся при самых разных инфекциях, соответствуют развитию либо генерализованного инфекционного процесса, либо органопатологии с той или иной преобладающей локализацией. В клинике инфекционных заболеваний чаще всего встречаются следующие синдромы: интоксикационный, катаральный, гастроинтестинальный, дегидратационный, лимфопролиферативный, желтушный, менингеальный, геморрагический и синдром высыпаний [6, 8, 10]. В данной работе мы разберем наиболее часто встречаемую инфекционную патологию с поражением кожи.

Поражение кожи является частым клиническим признаком, наиболее ярким в диагностическом отношении, чрезвычайно разнообразным по внешним проявлениям и может являться как обязательным (основным) компонентом клинической картины заболевания, так и эфемерным [2, 3]. Экзантемы помогают дифференцировать между собой инфекционные заболевания, а также патологические состояния неинфекционной природы (кожные болезни, аллергические реакции, укусы насекомых и др.) [4, 10].

При выявлении сыпи на коже необходимо определить начало ее появления (день болезни); оценить интенсивность сыпи (количество элементов); ее локализацию; последовательность высыпания (одномоментное появление, этапное); симметричность или ассиметричность сыпи; характер элементов сыпи (макула, папула, везикула, булла); метаморфоз элементов сыпи; фон кожи, на котором выявлена

сыпь, и наличие энантем (сыпь на видимых слизистых оболочках). Самым сложным для врачей является оценка характера элементов сыпи [7, 8].

Сыпь традиционно представляет собой очаговую реакцию кожи на действие микробов или их токсинов, возникающую иногда под влиянием гистаминаподобных веществ. Эта реакция обусловлена первичным поражением кожных сосудов (гиперемия) с последующим развитием воспаления (инфильтрат, гранулема, некроз). Традиционно экзантемы делятся на первичные и вторичные. К первичным относятся розеола, пятно, эритема, геморрагия, папула, бугорок, узел, пузырек, пузырь, пустула, волдырь; к вторичным — чешуйка, корочка, пигментация, язва, рубец [7]. Анализируя характер экзантемы, врач в первую очередь должен правильно оценить, связаны ли изменения на коже с основным заболеванием или являются результатом воздействия вторичных факторов (инфицирование, травма, лечение). В клиническом отношении наиболее серьезным является дифференциальный диагноз инфекционных заболеваний с геморрагическим синдромом. Геморрагический синдром встречается при геморрагических лихорадках, менингококковой инфекции, лептоспирозе, сыпном тифе, болезни Брилла, возвратном тифе [5, 6, 7, 8].

Своевременное раннее распознавание менингококковой инфекции имеет решающее значение для судьбы больного, промедление в диагностике и адекватной терапии приводит к летальному исходу. Менингококковая инфекция регистрируется в любом возрасте, но чаще всего среди детей. Заболеваемость менингококковой инфекцией на территории Российской Федерации (РФ) и населения Москвы представлена в таблицах 1, 2.

Менингококковая инфекция может протекать в нескольких клинических формах: локализованной — менингококковый назофарингит; генерализованной — менингококкемия, менингит, менингоэнцефалит. Генерализованные формы начинаются остро, часто внезапно, так что пациент может назвать не только день, но и час начала болезни. Причем, чем внезапнее начало, тем больше оснований для тревоги и прогнозирования тяжелого и даже фульминантного течения инфекции [6]. Первым симптомом менингококкемии является резкий подъем температуры тела до 39-40°C, часто с ознобом и рвотой. Врач должен обратить внимание на «необъяснимую» тяжесть состояния больного (бледность, адинамия или возбуждение, гиперестезия). Раннее (в первые часы и сутки) появление и быстрое распространение геморрагической сыпи — это патогномичный симптом для менингококкемии. Традиционная звездчатая геморрагически-некротическая сыпь появляется чаще на 2-3 сутки болезни, поэтому врач первичного звена (скорой медицинской помощи и участ-

ковый), прибывший к внезапно заболевшему больному с высокой температурой и общим тяжелым состоянием, должен целенаправленно осматривать кожные покровы (особенно область ягодиц, бедер, голеностопов). Обнаружение единичной, точечной, пятнисто-папулезной сыпи с геморрагическим компонентом требует немедленной госпитализации больного [6].

Таким образом, в дифференциальной диагностике менингококкемии с другими инфекционными заболеваниями, протекающими с геморрагическими высыпаниями, необходимо учитывать следующие признаки: острейшее начало; тяжесть состояния с первых часов; высокую лихорадку; головную боль, рвоту, гиперестезии и появление геморрагической сыпи в первые часы и сутки болезни, тогда как при других инфекциях эта сыпь возникает в разгаре болезни, и, в основном, при тяжелом течении. При неинфекционных заболеваниях, протекающих с геморрагической сыпью (геморрагический васкулит), отсутствуют выраженная лихорадка и симптомы общей интоксикации.

Для сравнения мы продемонстрируем критерии догоспитальной клинической диагностики еще двух инфекционных заболеваний, протекающих с геморрагическим синдромом: это лептоспироз и геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС).

Опорно-диагностическими признаками лептоспироза являются:

- характерный эпиданамнез (использование воды без кипячения для питья или купание в малопроточных водоемах, куда имеют доступ сельскохозяйственные животные; наличие грызунов на территориях, где находится пациент; участие пациента в сельскохозяйственных работах; работа на мясокомбинатах, в службе объектов канализации);
- острое начало с быстрым повышением температуры тела до 39-40°С;
- боли в мышцах, особенно в икроножных, и другие миалгии;
- характерный внешний вид с гиперемией и одутловатостью лица, склеритом;
- появление почечной недостаточности в конце 1-й, начале 2-й недели болезни;
- увеличение печени и у части больных появление желтухи с 3-5-го дня болезни;
- проявления геморрагического синдрома в разгар болезни.

Наряду с лептоспирозом, ГЛПС относится к числу наиболее широко распространенных зоонозных инфекций. Опорно-диагностическими признаками ГЛПС являются:

- характерный эпиданамнез (пребывание в лесу, туристические походы, охота, контакт с грызунами, употребление в пищу инфицированных продуктов);

Таблица 1. Динамика заболеваемости населения РФ менингококковой инфекцией за 2011-2015 гг.

НОЗОФОРМА	Всего заболевших (абсолютное число)				
	2011г	2012г	2013г	2014г	2015г
Менингококковая инфекция:	1645	1414	1284	991	977
из нее генерализованные формы	1419	1256	1130	866	845

Таблица 2. Динамика заболеваемости населения Москвы менингококковой инфекцией за январь-декабрь 2015г. в сравнении с аналогичным периодом прошлого года

НОЗОФОРМА	Всего заболевших			Дети 0-17 лет включит.		
	абсолютное число		темп прироста	абсолютное число		темп прироста
	2015г	2014г		2015г	2014г	
Менингококковая инфекция	134	124	+6,7%	61	44	+34,9%
Генерализованные формы	124	114	+7,3%	56	41	+32,8%

Таблица 3. Динамика заболеваемости населения РФ геморрагическими лихорадками, ГЛПС и лептоспирозом за 5 лет.

n	НОЗОФОРМА	Всего заболевших (абсолютное число/на 100 тысяч населения)				
		2015г	2014г	2013г	2012г	2011г
1	Геморрагические лихорадки:	9523	11619	4781	7364	6364
		6,52	8,11	3,34	5,15	4,48
2	из них ГЛПС	9201	11392	4320	6794	6091
		6,31	7,96	3,02	4,76	4,29
3	Лептоспироз	128	257	255	251	276
		0,09	0,18	0,18	0,18	0,19

- выраженные проявления интоксикации;
- нередко выявляются боли в глазах, светобоязнь, снижение остроты зрения, расплывчатость контуров предметов;
- гиперемия и одутловатость лица, гиперемия шеи и верхней части груди, склерит;
- рано возникают (3-5-й день болезни) и быстро прогрессируют почечные симптомы — чувство тяжести и тупые боли в пояснице, сопровождающиеся болезненностью при надавливании в этой области, снижение диуреза;
- геморрагические проявления, выявляются с 3-4-го дня болезни, преимущественно регистрируются в Дальневосточном регионе (энантема мягкого неба, носовые кровотечения, кровоизлияния в склеры, симптомы «щипка» и «жгута», скудная мелкоочечная геморрагическая сыпь на туловище).

Одним из наиболее ярких примеров своевременной клинической дифференциальной диагностики инфекций с поражением кожи является разграничение кори и краснухи. Всеобщая восприимчивость населения к кори, резкий подъем заболеваемости корью в последние годы среди взрослого населения, развитие осложнений, недостаточный охват прививками требуют определения четких критериев диагностики этой патологии. Корь не имеет строгой сезонности и регистрируется круглогодично. Корь относится к инфекциям, имеющим обязательный и отчетливый продромальный (катаральный) период, в отличие от краснухи. Для кори характерна более выраженная интоксикация, конъюнктивит, одутловатость лица. Если врач в этот период болезни тщательно осмотрит ротовую полость пациента, то он сможет обнаружить симптом, позволяющий достоверно диагностировать корь до появления экзантемы. Этот симптом — пятна Филатова-Бельского-Коплика. На несколько гиперемизированной слизистой оболочке полости рта в области щек на уровне коренных зубов, за нижней губой и на деснах обнаруживаются белые просовидные высыпания, напоминающие манную крупу. На 3-4-й день болезни, в период максимальной интоксикации у больного появляется патогномоничная пятнисто-папулезная сыпь, местами сливная и иногда с геморрагическим компонентом [5, 6, 8]. Важнейшей характеристикой коревого высыпания является его этапность (в течение 3-4-х дней сыпь распространяется сверху вниз) и дальнейший переход в пигментацию.

Краснуху от кори отличает отсутствие продромального периода или его минимальная выраженность, умеренная интоксикация, значительное увеличение затылочных лимфатических узлов, появление на 1-2 день болезни характерной мелкопятнистой сыпи по всему телу и отсутствие перехода ее в пигментацию [6].

Несмотря на отсутствие официальной регистрации заболеваемости парвовирусной инфекцией в

РФ, парвовирус В19 широко распространен среди населения (80% имеют anti-IgG В19), ассоциируется с рядом заболеваний (инфекционная эритема, синдром полиартропатии, «синдром перчаток и носков», тромбоцитопеническая пурпура, гемафагоцитарный синдром), а у беременных — с развитием спонтанных аборт, неиммунной водянки и внутриутробной гибели плода [4]. Инфекционная эритема — наиболее распространенная клиническая форма парвовирусной инфекции В19 у детей. Начинается заболевание с неспецифических симптомов — лихорадка, недомогание, озноб, миалгии, которые продолжаются в течение 2–5 суток. Затем присоединяется патогномоничный симптом «отшлепанных» щек — яркая эритема кожи в области щек, а также пятнисто-папулезная сыпь на туловище и конечностях, быстро трансформирующаяся в «кружевную» сыпь, зуд беспокоит нечасто. Экзантема при парвовирусной инфекции может сохраняться до 2–3-х недель, разрешается самостоятельно и должна быть клинически диагностирована врачами разных специальностей.

Материалы и методы исследования

Для проведения анализа качества диагностики инфекционной патологии, проявляющейся изменениями на коже, в многопрофильных стационарах города Москвы сплошным методом, за 2013-2014 гг. были проанализированы карты вызовов инфекционных бригад скорой медицинской помощи пациентов с указанием наличия изменений на коже. Оценивалась частота встречаемости описания элементов сыпи (экзантема и энантема) и других кожных проявлений на фоне наличия/отсутствия интоксикационного синдрома. Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета программ «STATISTICA 6.0».

Результаты и их обсуждение

В 2013-2014 гг. наличие кожных проявлений послужило причиной вызова на консультацию врача-инфекциониста в каждом пятом случае от всех выездов экстренных консультативных инфекционных бригад скорой медицинской помощи: 1198 (20,8%) случаев — в 2013 г. и 1070 (21,3%) — в 2014 г.

Обращает на себя внимание то, что более половины всех консультаций скорой медицинской помощи были с подозрением на рожу. Спектр дифференциальной диагностики этого заболевания чрезвычайно обширен, а установление диагноза в определенных случаях представляет значительную сложность [7]. Диагноз «рожа» был клинически подтвержден в стационарах в более половине случаев: 376 (55,9%) —

в 2013 г. и 350 (55,5%) — в 2014 г. Наиболее частой локализацией местного очага поражения у больных рожей являлись нижние конечности: 298 (79,3%) случаев — в 2013 г. и 273 (78,0%) случая — в 2014 г. Второй по локализации местного очага диагностировалась рожа лица и/или ушной раковины: 58 (15,4%) случаев и 53 (15,1%) по годам соответственно. В единичных случаях устанавливался диагноз «рожа верхних конечностей»: 15 (4,0%) — в 2013 г. и 20 (5,7%) — в 2014 г. и значительно реже воспалительный процесс наблюдался в области передней брюшной стенки 5 — 1,3% и 4 — 1,2% по годам соответственно.

Что касается клинических форм этого заболевания, то заметно преобладала эритематозная форма: 255 (67,8%) случаев — в 2013 г. и 252 (72,0%) — в 2014 г. Эта форма представляет наибольшую трудность для дифференциальной диагностики, так как больные чаще всего госпитализируются в непрофильные стационары с подозрением на гнойно-воспалительные или сосудистые поражения. Реже наблюдались эритематозно-геморрагическая — 62 (16,4%) — в 2013 г. и 48 (13,7%) — в 2014 г., эритематозно-буллезная — 33 (8,8%) и 29 (8,3%) и буллезно-геморрагическая — 26 (7,0%) и 21 (6,0%) формы рожи, по годам соответственно.

Известно, что течение рожи нередко приобретает рецидивирующий характер. Важно отметить, что в практике врачей инфекционных бригад скорой медицинской помощи подавляющее большинство случаев — 322 (85,6%) — в 2013г. и 300 (85,7%) — в 2014 г. составило первичное проявление заболевания. Это обусловлено тем, что больные с рецидивирующими формами хорошо знают, как протекает у

них заболевание и активно информируют об этом врачей первичного звена.

Среди заболеваний с экзантемами на втором месте возникало подозрение на герпетическое поражение кожи (около третьей части всех вызовов). Несколько реже (пятая часть случаев) причиной вызова на консультацию инфекциониста было наличие сыпи, не позволяющей исключить инфекционную природу болезни. Также, нередко дифференциальная диагностика проводилась с «детскими инфекциями», протекающими с экзантемами (ветряная оспа, корь, краснуха, скарлатина). В результате осмотра больных с различными высыпаниями врачами экстренных консультативных инфекционных выездных бригад скорой медицинской помощи были установлены следующие диагнозы, представленные в таблице 4.

Так же, как и в случаях с рожей, среди больных с экзантемами инфекционная патология составила больше половины всех вызовов с подозрением на высыпания: 292 (54,7%) случая — в 2013 г. и 255 (53,5%) случаев — в 2014 г.

В группе инфекционных заболеваний с экзантемами преобладали болезни, вызванные вирусами группы герпеса: опоясывающий лишай — 144 (28,6%) случая — в 2013 г. и 126 (28,2%) случаев — в 2014 г., ветряная оспа — 71 (14,1%) и 74 (16,6%) случая, по годам соответственно. Кроме того, в единичных случаях была диагностирована инфекция вирусом простого герпеса (в том числе герпетическая экзема Капоши) и ещё одно заболевание герпес-группы — энтеровирусная инфекция в клинической форме «экзантема со стоматитом». Следует отметить, что

Таблица 4. Диагнозы, установленные врачами скорой медицинской помощи у больных с экзантемами

ДИАГНОЗ	2013 г		2014 г	
	количество случаев	% от общего числа	количество случаев	% от общего числа
Опоясывающий герпес	144	28,6	126	28,2
Простой герпес	11	2,2	4	0,9
Ветряная оспа	71	14,1	74	16,6
Корь	22	4,3	17	3,8
Краснуха	3	0,6	6	1,3
Менингококкемия	13	2,6	6	1,3
Иерсиниоз	12	2,3	9	2,01
Инфекционный мононуклеоз	3	0,6	2	0,4
Системный клещевой боррелиоз	9	1,8	2	0,4
Аллергический дерматит	165	32,8	158	35,4
Геморрагический васкулит	15	2,9	18	4,03
Стрептодермия	18	3,5	17	3,8
Буллезный дерматит	9	1,8	4	0,9
Узловатая эритема	7	1,4	3	0,6
Всего	502	100	446	100

около 10% больных с опоясывающим лишаем имели остаточные явления кожной сыпи (корочки) и осложнения в виде невритов или ганглионитов, в связи с чем не представляли эпидемиологической опасности для окружающих и не нуждались в переводе в инфекционный стационар.

Корь диагностировалась в 22 (4,3%) случаях — в 2013 г. и в 17 (3,8%) — в 2014 г. Выявлялись единичные случаи краснухи и скарлатины. Малое число случаев этих заболеваний объясняется тем, что вызовы на консультацию врачей инфекционных бригад к детям крайне редки, основная масса пациентов являются взрослыми.

Было диагностировано в 2013 г. 13 (2,6%) и 6 (1,3%) в 2014 г. случаев менингококковой инфекции. Реже устанавливались диагнозы иерсиниоза, инфекционного мононуклеоза и системного клещевого боррелиоза, поскольку не все случаи этих заболеваний протекали с кожными высыпаниями. В частности, системный клещевой боррелиоз диагностировался при первичном осмотре в случае наличия мигрирующей эритемы и дифференциальный диагноз проводился с местной аллергической реакцией на присасывание клеща.

Больные с неинфекционной патологией и экзантемами составили 45,9% случаев. В этой группе чаще всего встречались различные аллергические дерматиты — как контактные, так и распространенные 165 (30,9%) случаев — в 2013 г. и 158 (33,2%) случаев — в 2014 г. В единичных случаях были диагностированы такие тяжелые генерализованные аллергические поражения кожи, как синдром Стивенса-Джонсона (3 больных) и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла — 4). Проводилась дифференциальная диагностика и с кожными заболеваниями: стрептодермией, буллезным дерматитом, экземой, псориазом, чесоткой, розовым лишаем и вульгарными высыпаниями кожи. У больных с узловатой эритемой инфекционная природа заболевания не всегда была очевидной, эти пациенты нуждались в обследовании на весь спектр причин, вызывающих данное поражение кожи (системные заболевания соединительной ткани, саркоидоз и др.).

Таким образом, спектр заболеваний, протекающих с кожными проявлениями, включает патологию различного профиля: хирургическую, аллергологическую, дерматологическую, ревматологическую, гематологическую и др. В ряде случаев эти заболевания протекают тяжело и быстро прогрессируют, в связи с чем умение правильно оценить характер сыпи может иметь важное значение для исхода заболевания, а ошибка в трактовке экзантемы может иметь неблагоприятные последствия и прогноз. Наличие экзантемы на фоне интоксикационного синдрома требует настороженности врачей различных спе-

циальностей в отношении острого инфекционного заболевания. Указанные обстоятельства требуют от врача разносторонних знаний, опыта и умения быстро ориентироваться в ситуации, а знание особенностей кожных проявлений в зависимости от нозологической формы может помочь в установлении правильного диагноза.

Заключение

Для дифференциальной диагностики заболеваний, протекающих с экзантемой и выбора адекватной тактики ведения, врач должен тщательно проанализировать:

- собранный анамнез болезни, акцентируя внимание на случаи заболевания среди окружающих, перенесенные болезни, аллергологический анамнез, прием лекарственных средств, укусы насекомых;
- выявленные симптомы интоксикации и их сочетание с другими клиническими проявлениями (катаральными, диспептическими, гепатолиенальным синдромом, лимфаденопатией и др.);
- экзантему по следующим критериям: время появления, последовательность распространения, локализация, количество, размеры, форма элементов и их метаморфоз.

Ⓐ

Список литературы:

1. Белан Ю.Б., Старикович М.В. Парвовирусная инфекция В19. Лечащий врач. 2014; 11: 19-24.
2. Елькин В.Д., Митрюковский Л.С., Седова Т.Г. Избранная дерматология. Редкие дерматозы и дерматологические синдромы. — Пермь, 2004. — С.56.
3. Иванов О.Л., Ломоносов К.М. Изменения кожи при патологии внутренних органов. Тер. Архив. 2003; 1: 77 -80.
4. Иванов О.Л., Новоселов А.В., Новоселов В.С. Кожный синдром в практике гастроэнтеролога поликлиники. Тер. Архив. 2009; 1: 25-29.
5. Казанцев А.П., Зубик Т.М., Иванов К.С., Казанцев В.А. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней.-М.: ООО «МИА».-1999.- с.85-152
6. Соринсон С.Н. Инфекционные болезни в поликлинической практике. — СПб: Гиппократ,1993.-320 с.
7. Финогеев Ю.П., Лобзин Ю.В., Волжанин В.М., Винакмен Ю.А., Крумгольц В.Ф., Семена А.В., Захаренко С.М. Инфекционные болезни с поражением кожи. Серия «Актуальные инфекции». — СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2003. — 240 с.
8. Шувалова Е.П., Змушко Е.И. Синдромная диагностика инфекционных заболеваний. — СПб: Питер, 2001. С.81-97
9. Шлосберг Д., Шульман И.А. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней. пер. с англ.-М.-СПб.: «Издательство БИНОМ» — «Невский Диалект», 2000. С.119-129
10. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Инфекционные болезни: Национальное руководство. — М.: Гэотар — Медиа, 2010. — 1056 с.

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

**Г.Т. Бекенова*, И.Р. Мавлянов, М.З. Ризамухамедова,
Ш.А. Хасанова**

Кафедра факультетской и госпитальной терапии лечебного факультета,
внутренних болезней и профессиональных заболеваний медико-профилактического факультета
Ташкентской медицинской академии, Ташкент, Узбекистан

ОЦЕНКА СРАВНИТЕЛЬНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

G.T. Bekenova*, I.R. Mavlyanov, M.Z. Rizamukhamedova, Sh.A. Khasanova

Chair of faculty and hospital therapy of curative faculty, internal diseases and professional diseases
of medico-preventive faculty Tashkent medical academy, Tashkent, Uzbekistan

ASSESSMENT OF THE COMPARATIVE EFFICIENCY AND LONG-TERM RESULTS OF TREATMENT OF RHEUMATIC ARTHRITIS

Резюме

Цель исследования: Оценка сравнительной эффективности и отдаленных результатов лечения больных ревматоидным артритом.

Материалы и методы: обследовано 80 больных РА. Из них 40 больных (I группа) получали НПВС: диклофенак 150 мг (суточная доза), ГКС: преднизолон 10 мг (суточная доза), II группа — 40 больных, получали НПВП, ГКС и БПВП: метотрексат 10 мг (недельная доза). Была проведена оценка динамики активности РА по индексу DAS28 в начале курса терапии, через 10 дней, через 6 месяцев и через 12 месяцев, с учетом рентгенологической стадии заболевания.

Результаты: изучение эффективности терапии в динамике непосредственно после стационарного лечения показало снижение индекса DAS28: у больных РА с I рентгенологической стадией на 3,4% в I группе (не получавших БПВП) и 6,4% во II группе (получавших БПВП), по сравнению с поступлением в стационар; со II рентгенологической стадией: в I группе — 4,2%, во II группе — 8,5%; с III рентгенологической стадией: в обеих группах уровень снижения составил 1,8%. Через 6 месяцев терапии снижение DAS28 у больных с I рентгенологической стадией составило 6,7% и 12,9%, со II стадией 8,3% и 6,3%, с III стадией 1,8% и 6,8% для обеих групп, соответственно. Через 12 месяцев от начала терапии снижение DAS28 у больных с I рентгенологической стадией составило 10,0% и 22,5%, со II стадией 12,5% и 14,9%, с III стадией 7,1% и 13,7% для обеих групп, соответственно.

Выводы: изучение влияния БПВП на показатель DAS28, включающий в себя основные проявления иммуновоспалительного процесса, отчетливо показало таргетное влияние на течение ревматоидного процесса в динамике наблюдения в течение 12 месяцев. Изучение эффективности проводимой терапии у больных РА показало значительную эффективность применения БПВП в комплексной терапии с анализом степени эффективности по DAS28 до достижения стойкой ремиссии заболевания.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, активность заболевания, эффективность терапии.

Abstract

Objective of the research: to assess the comparative efficiency and long-term results of treatment of rheumatic arthritis (RA).

Materials and methods: 80 RA patients have been examined. Of those, 40 patients (Group I) were administered with NSAIDs: Diclofenac 150 mg (daily dose), GCS: Prednisone 10 mg (daily dose), group II — 40 patients received NSAIDs, GCS and DMARDs: Methotrexate 10 mg (weekly dose). Dynamics of RA activity was assessed by DAS28 score at the beginning of the treatment course, then after 10 days, 6 months and 12 months, respectively, taking into account the radiological stage of the disease.

Results: a comparative study of the effectiveness of therapy in dynamics immediately after in-patient treatment showed a decrease of the DAS28 score: RA patients with X-ray stage 1 by 3,4% in group I (not treated with DMARDs) and 6,4% in the group II (treated with DMARDs), compared to their first day in the clinic; X-ray stage 2: group I — 4,2%, group II — 8,5%; X-ray stage 3: reduction in DAS28 index in both groups was approx 1,8%. After 6 months of treatment a decrease in DAS28 in patients with X-ray stage 1 amounted to 6,7% and 12,9%, X-ray stage 2 — 8,3% and

* Контакты E-mail: gavhar72@inbox.ru. Телефон: (99891) 448-48-26.

6,3%, X-Ray stage 3 — 1,8% and 6,8% for two groups, respectively. After 12 months of treatment a decrease in DAS28 in patients with X-ray stage 1 amounted to 10,0% and 22,5%, X-ray stage 2 — 12,5% and 14,9%, X-Ray stage 3 — 7,1% and 13,7% for both groups, respectively.

Conclusions: our research of the DMARDs effect on DAS28 score includes basic manifestations of immune and inflammatory process clearly showed the target effect of DMARDs on the rheumatoid process in dynamics of observation within 12 months. A study of the effectiveness of therapy in patients with RA showed significant efficacy of DMARDs in combination therapy with an analysis of the efficiency based on DAS28 score until stable remission of the disease.

Key words: *rheumatoid arthritis, activity of disease, efficiency of treatment.*

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-42-46

БПВП — базисные (болезнь-модифицирующие) противовоспалительные препараты, ГКС — глюкокортикостероиды, ДМСО — диметилсульфоксид, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, РА — ревматоидный артрит

Введение

Лечение больных ревматоидным артритом (РА) целесообразно проводить по трехэтапной системе: стационар, ревматологический или терапевтический кабинет поликлиники, санаторий или реабилитационное отделение поликлиники. При этом основной задачей всех этапов является: купирование воспалительного процесса (со стороны суставов и внутренних органов); предотвращение деструкции, деформации и нарушений функций суставов; сохранение (улучшение) качества жизни; достижение ремиссии и, в конечном счете, увеличение продолжительности жизни [1, 2, 6].

Лечение больных РА должно быть комплексным, при этом его компонентами обычно являются: системная медикаментозная терапия; эффективные методы (плазмафорез, энтеросорбция); локальная терапия (внутрисуставные инъекции пролонгированных ГКС, мази, гели, крема на основе нестероидных противовоспалительных средств, компрессы на основе ДМСО); физиотерапевтические методы; ортопедическое лечение; физическая и медико-социальная реабилитация; санаторно-курортное лечение [2, 8].

Медикаментозное лечение является основным направлением в лечебной программе при РА. Лекарственные средства для лечения РА можно классифицировать следующим образом:

- нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и анальгетики;
- глюкокортикостероиды (ГКС);
- базисные (болезнь-модифицирующие) противовоспалительные препараты (БПВП);
- системная энзимотерапия [5, 9, 11].

При проведении терапии основными целями явились: купирование симптомов заболевания, достижение клинической ремиссии или, как минимум, низкой активности болезни, торможение прогрессирования структурных изменений в суставах и соответствующих функциональных нарушений и улучшение качества жизни больных с сохранением трудоспособности [3, 4, 7, 10].

Цель исследования

Оценка сравнительной эффективности и отдаленных результатов лечения больных ревматоидным артритом.

Материалы и методы исследования

Исследование основано на результатах наблюдений 80 больных РА, находившихся на лечении в Республиканском ревматологическом центре при Ташкентской медицинской академии в течение 12 месяцев с января по декабрь 2015 года. Из них 40 больных (I группа) получали НПВС: диклофенак 150 мг (суточная доза), ГКС: преднизолон 10 мг (суточная доза), вторая группа — 40 больных, получали НПВП, ГКС и БПВП: метотрексат 10 мг (недельная доза). Критериями включения пациентов в исследование были диагноз РА, верифицированный в соответствии с критериями Американской ревматологической ассоциации ACR (1987), активный РА, информированное согласие пациента на участие в исследовании. Группы были сопоставимы по клинико-anamnestическим и лабораторным данным.

Оценка эффективности проводимой терапии проводилась по динамике индекса активности воспалительного процесса DAS28, который вычислялся по следующей формуле:

$$DAS28 = 0,56 \times \sqrt{kBC} + 0,28 \times \sqrt{чПС} + 0,701 \times \ln(COЭ) + 0,014 \times OOCЗ,$$

где kBC — количество болезненных суставов;

$чПС$ — число припухших суставов из следующих 28: плечевые, локтевые, лучезапястные, пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые, коленные;

$COЭ$ — скорость оседания эритроцитов по методу Вестергена;

$OOCЗ$ — общая оценка больным состояния здоровья в миллиметрах по 100-миллиметровой визуальной шкале.

Активность болезни оценивалась по DAS28 по следующему принципу: 0 — ремиссия ($DAS28 < 2,6$), I — низкая ($2,6 < DAS28 < 3,2$), II — средняя ($DAS28 = 3,2 - 5,1$), III — высокая ($DAS28 > 5,1$).

Перед началом исследования все больные, включенные в исследование, дали информированное согласие на проведение исследования согласно Хельсинской декларации. Исследование проводилось под контролем этической комиссии Ташкентской медицинской академии. До начала лечения больные были информированы о характере своего заболевания, его течения, прогнозе, необходимости длительного, сложного лечения, а также о возможных нежелательных реакциях, как от применения лекарств, так и от неблагоприятных сочетаний с другими препаратами, пищевыми продуктами или алкоголем. Кроме того, больные были предупреждены о возможной активации очагов хронической инфекции на фоне лечения. Особое внимание уделялось максимально быстрому назначению БПВП на ранней стадии («терапевтическое окно»), когда имеется ограниченный период времени (несколько месяцев от появления клинических симптомов).

Статистическая обработка проводилась на программном комплексе SPSS (17 версия). Для уста-

новления взаимосвязей показателей использован параметрический корреляционный анализ ранговой корреляции Спирмена. Достоверность частоты появления признака в группах сравнения определялась с помощью метода характеристических интервалов по таблицам Генеса. Достоверными считались различия при 95%-ном доверительном интервале.

Результаты и их обсуждение

На фоне терапии симптомомодифицирующих препаратов и БПВП были оценены динамика активности заболевания по индексу DAS28 и, по мере необходимости, были внесены коррективы в лечение как в отношении дозы, так и в отношении самого лекарственного препарата. Лечение БПВП продолжено даже при снижении активности заболевания и достижении ремиссии.

Распределение больных РА по рентгенологической стадии и стартовой активности приведено в табл. 1.

Как видно из табл. 1, низкая степень активности в I группе преобладала и составила 70% больных, тогда как средняя степень активности наблюдалась

Таблица 1. Характеристика больных РА по рентгенологической стадии и активности заболевания в начале лечения

Группы исследования	Ro стадия	n	%	DAS28
I группа НПВП + ГКС n = 40	I ст.	28	70%	3,0
	II ст.	8	20%	4,8
	III ст.	4	10%	5,6
II группа НПВП + ГКС + БПВП n = 40	I ст.	25	62,5%	3,1
	II ст.	10	25%	4,4
	III ст.	5	10,5%	5,8

Таблица 2. Анализ сравнительной эффективности болезнь-модифицирующей терапии в динамике лечения

Группы исследования	Ro стадия	Стационар (при поступлении)		Стационар (при выписке)		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев	
		N	DAS28	n	DAS28	n	DAS28	n	DAS28
I гр. НПВП + ГКС n=40	I ст. n = 9	28 70	3,0	28 70	2,9	25 62,5	2,8	23 57,5	2,7
	II ст. n=17	8 20	4,8	8 20	4,6	10 25	4,4	11 27,5	4,2
	III ст. n=14	4 10	5,6	4 10	5,5	5 12,5	5,3	6 15	5,2
II гр. НПВП + ГКС + БПВП n=40	I ст. n = 11	25 62,5	3,1	25 62,5	2,9	25 62,5	2,7	24 60	2,4
	II ст. n=18	10 25	4,7	10 25	4,3	10 25	4,3	11 27,5	4,0
	III ст. n=11	5 12,5	5,8	5 12,5	5,7	5 12,5	5,4	5 12,5	5,0

у 30% больных, т.е. соотношение по активности средней и высокой степени вместе к низкой активности составила 1:3, которое отмечено у 12 больных. Несмотря на это, в данной группе ограничились, в основном, назначением схемы НПВП + ГКС, хотя в этой группе было прямое показание к назначению БПВП у 12 больных.

После стационарного лечения в течение 10 дней у больных I группы в Ro стадии I (9 больных) DAS28 снизился всего на 3,4% (см. табл. 2).

Как видно из представленной таблицы 2, в динамике после стационарного лечения снижение DAS28 у больных РА I рентгенологической стадией в обеих группах не отличались, хотя во II группе с БПВП уровень снижения DAS28 составил 6,5% по сравнению с поступлением в стационар.

В группе больных со II рентгенологической стадией деструкции на фоне лечения без БПВП уровень снижения составил 4,2%, а в группе с БПВП этот показатель был 8,5%.

В группе больных РА с III стадией рентгено-деструктивных изменений на фоне лечения НПВП и ГКС DAS28 понизился на 0,1, что составляет 1,8%, тогда как в аналогичной группе больных с III рентгенологической стадией с БПВП снижение DAS28 также составляло 1,8%. Небольшую разницу в показателях стационарного лечения в течение 10 дней можно связать с медленной реализацией иммунодепрессивного влияния БПВП, что также согласуется с мнениями многих авторов.

Изучение эффективности терапии в динамике через 6 месяцев терапии показало уменьшение иммуновоспалительной активности болезни в группе, не получавших БПВП; показало, что снижение DAS28 от начала терапии составило 6,6% с I рентгенологической стадией РА; в группе БПВП этот показатель был 6,5%, а с началом лечения разница по DAS28 составила 12,9%, что в 2 раза больше, чем в группе без БПВП, что указывает на отчетливое снижение иммуновоспалительной активности по показателям DAS28.

Анализ эффективности терапии в I группе больных РА с рентгенологической стадией II без БПВП показал снижение показателей DAS28 на 8,3%, что, скорее всего, связано с продолжающимся приемом ГКС, а во II группе с Ro стадией II данный показатель был также ниже на 8,3%.

У больных I группы с III стадией РА DAS28 снизился на 0,3, что соответствует 5,3%. В группе больных, получавших в комплексной терапии БПВП через 6 месяцев от начала терапии, снижение DAS28 через 6 месяцев составило 6,8%, что на 1,5% выше, чем

в I группе. Исследование в конечной точке — через 12 месяцев в I группе с III рентгенологической стадией DAS28, отражающее все проявления аутоиммунного воспаления, показало снижение на 7,1%, а во второй группе отмечено более заметное снижение на 13,8%, что указывает на болезнь-модифицирующий эффект БПВП.

Как видно из представленного рисунка 1, на фоне лечения суммарное снижение DAS28 в группе с БПВП составила 41,8%, тогда как в группе без БПВП этот показатель составил 20,1%, что достоверно ниже по сравнению таковым в группе с БПВП. Так, снижение DAS28 по сравнению с исходными данными в конце исследования в группе БПВП было на 52% выше, чем в группе без БПВП. На фоне применения БПВП, в частности метотрексата, у 3 больных II группы через 6 месяцев терапии отмечалось некоторые повышение ферментов крови (АЛТ, АСТ), которые на фоне применения гепатопротекторов — тиотриазолин 2,5%, л'Эсфаль (фосфатидилхолин 50 мг), карсил (силимарин 35 мг), урсосан (урсодезоксихолевая кислота 250 мг) — снизились до нормальных величин. Использование неселективных НПВП у 9 больных привело к появлению жалоб на боли в эпигастральной области, изжогу. Включение ингибиторов протонной помпы, уменьшение дозы НПВП, а также замены на селективные НПВП помогло в устранении подобных явлений.

Как видно из представленного рисунка 2, в группе больных, получавших НПВС, ГКС и БПВП степень снижения уровней DAS28 было несколько ниже, чем в I группе без БПВП, что, вероятно, связано с более поздней реализацией подавления иммунного воспаления БПВП, для чего было необходимо более продолжительное применение. Это подтверждается данными спустя 12 месяцев, когда снижение DAS28 было более заметным. Если суммарное снижение показателей DAS28 в группе без БПВП было

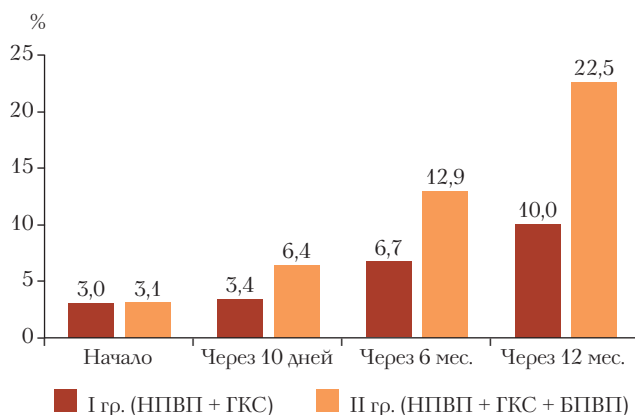


Рисунок 1. Сравнительное снижение показателей DAS28 у больных РА с I рентгенологической стадией поражения

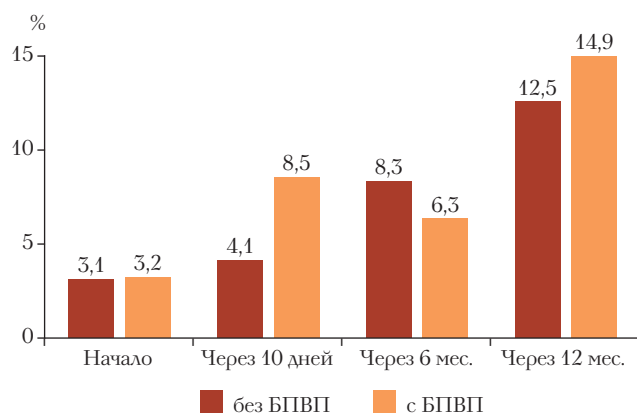


Рисунок 2. Сравнительное снижение показателей DAS28 у больных РА с II рентгенологической стадией поражения

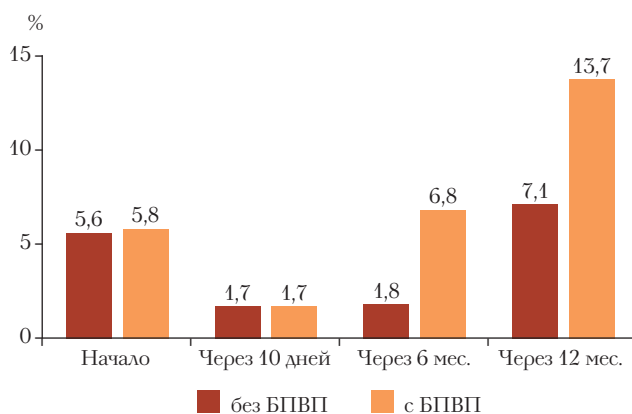


Рисунок 3. Сравнительное снижение показателей DAS28 у больных РА с III рентгенологической стадией поражения

24,8%, то в группе с БПВП этот показатель составил 32,9%, что подтверждает эффективность БПВП.

III рентгенологическая стадия РА требует более интенсивного лечения для достижения клинко-лабораторной ремиссии (рис. 3).

В данном наблюдении отмечено сравнительно положительное влияние на показатели активности и прогрессирования заболевания. Изучение сравнительной эффективности показало увеличение после лечения в течение 12 месяцев, которое связано с функциональной кумуляцией. Сравнительное исследование болезнь-модифицирующей эффективности в I группе больных без БПВП составило 10,6%, тогда как в группе с БПВП этот показатель составил 22,2%, что указывает на целесообразность продолжения курса лечения.

Заключение

Изучение влияния БПВП на показатель DAS28, включающий в себя основные проявления иммунновоспалительного процесса, отчетливо показало таргетное влияние на течение ревматоидного процесса в динамике наблюдения в течение 12 месяцев. Изучение степени снижения DAS28 в сравнительном аспекте в обеих группах наблюдения выявило значительную болезнь-модифицирующую эффективность в группе с БПВП (метотрексат, лефлуноמיד, плаквенил).

Таким образом, изучение эффективности проводимой терапии у больных РА показало значительную эффективность применения БПВП в комплексной терапии с анализом степени эффективности по DAS28 до достижения стойкой ремиссии заболевания, поскольку отсутствие БПВП в составе комплексной терапии может отрицательно влиять на

клинические проявления заболевания и может привести к прогрессированию и возникновению грозных осложнений.

Ⓐ

Список литературы:

- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. и др. Современные стандарты фармакотерапии ревматоидного артрита. Клиническая фармакология и терапия. 2005; 14 (1): 72-75.
- Зинчук И.Ю. Оптимизация лекарственной помощи больным ревматоидным артритом на основе фармакоэкономических исследований. Автореферат дис...к.м.н., М., 2013; 38 с.
- Американская коллегия ревматологов. Рекомендации по применению базисных противовоспалительных препаратов и биологических агентов при ревматоидном артрите. Клиническая фармакология и терапия. 2009; 18 (1): 38-44.
- Коненков В.И., Зонова М.А. Фармакогенетические критерии эффективности базисной противовоспалительной терапии ревматоидного артрита. Терапевтический архив. 2010; 12: 56-61.
- Насонов Е.Л., Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Перспективы комбинированной терапии ревматоидного артрита — лефлуноמיד и генно-инженерные биологические препараты. Клиническая фармакология и терапия. 2011; 20 (1): 58-64.
- Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита — взгляд на 21 век. Клин. Медицина. 2005; 6: 8-12;
- Насонова В.А., Насонов Е.Л., Алекперов Р.Т. и др. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: руководство для практических врачей. М.: Литтерра, 2003; 507 с.
- Ревматология. Клинические рекомендации. Под редакцией Е.Л.Насонова. М.: Изд. Группа «ГЭОТАР-Медиа»; 2010; 752 с.
- Залиская О.Н., Парновский Б.Л. Фармакоэкономика: теоретические и практические направления исследований. Провизор. 2000; 13: 32-34.
- Van Vollenhoven R. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. Nat. Rev. Rheumatol. 2009; 6: 531-541.
- Smolen J., Aletaha D., Koeller M. et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. Lancet. 2007; 370: 1861-1871.

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

В.В. Резван*, И.С. Васильева, Н.В. Стрижова, Д.Л. ВиноградовГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»,
кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, Москва, Россия

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДИБИКОРА (ТАУРИНА) В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ И СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

V.V. Rezvan*, I.S. Vasilyeva, N.V. Strizhova, D.L. VinogradovFirst Moscow State Medical University na I.M. Sechenov, Department of Hospital Therapy № 2 Medical Faculty,
Moscow, Russia

PROSPECTS DOMESTIC DRUGS DIBIKOR (TAURINE) IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION, AND STABLE ANGINA

Резюме

Выполнена оценка клинической эффективности таурина в лечении постинфарктного кардиосклероза (ПИК). Обследовано 57 больных (средний возраст 60,2±14,3 года) с признаками ПИК и стенокардии напряжения. При включении в стандартную терапию таурина показано статистически значимое улучшение (по сравнению с плацебо) показателей субъективного статуса больных, нормализация эхокардиографических показателей (увеличение фракции выброса) и лабораторных параметров (снижение концентрации общего холестерина крови, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности). Выявленные изменения клинических и инструментальных показателей сохраняются в течение 3 месяцев после окончания приема таурина. Рекомендовано добавлять таурин в суточной дозе 750 мг к стандартной терапии больным с постинфарктным кардиосклерозом с целью потенцирования ее эффекта путем улучшения метаболических процессов в миокарде.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, таурин, липидный профиль, эхокардиография

Abstract

It was performed the evaluation of the clinical efficacy of taurine in the treatment of postinfarction cardiosclerosis (PIC). 57 patients (mean age 60,2 ± 14,3 years) with evidence of PIC and angina. When incorporated into standard therapy taurine showed a statistically significant improvement (compared to placebo) subjective performance status patients, normalize echocardiographic indices (increase of the ejection fraction) and laboratory parameters (reducing the concentration of total cholesterol, triglycerides, low density lipoprotein). The changes revealed clinical and instrumental parameters are stored for 3 months after receiving taurine. It is recommended to add taurine in a daily dose of 750 mg to standard therapy in patients with postinfarction cardiosclerosis with a view to its potentiating effect by improving the metabolic processes in the myocardium.

Key words: ischemic heart disease, myocardial infarction, taurine, lipid profile, echocardiography

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-47-52

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КДО — конечно-диастолический объём, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объём, КСР — конечно-систолический размер, ЛП — левое предсердие, ЛС — лекарственные средства, МЖП — межжелудочковая перегородка, МЕТ — метаболические эквиваленты, ПИК — постинфарктный кардиосклероз, ПП — правое предсердие, СН — стенокардия напряжения, УО — ударный объём, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФУ — фракция укорочения, ЭХО-КГ — эхокардиография

*Контакты. E-mail: vladimir.rezvan@mail.ru. Телефон: (916) 581-85-57

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной сердечно-сосудистой смертности населения. Несмотря на современные достижения в лечении, заболеваемость ИБС прогрессивно растет, соответственно, увеличивается и количество больных с осложненным течением заболевания, из них важнейшую категорию составляют больные с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), которые имеют худший прогноз и наибольшее количество госпитализаций. Проблема постинфарктного кардиосклероза (ПИК) является сегодня высокоактуальной [1, 2, 6].

Поиск лекарственных средств (ЛС), способствующих улучшению метаболических процессов в миокарде после перенесенного ИМ является перспективным направлением фармакотерапии стенокардии напряжения (СН) и ПИК. Одним из таких препаратов является таурин, который выпускается в виде таблеток «Дибикор» в двух дозировках, содержащих 250 и 500 мг таурина. Спектр действия таурина обусловлен его метаболической природой и регулирующим воздействием этого соединения на функциональное состояние органов и систем организма, а также различные виды обмена веществ [12, 13, 17]. Большое число сообщений свидетельствует о перспективе применения этого ЛС в профилактике лечения ряда сердечно-сосудистых заболеваний [7, 9, 11], однако, сообщения о возможности его применения у больных ПИК не систематизированы, не выработаны единые взгляды на целесообразность включения таурина в комплекс лечебных мероприятий у данного контингента пациентов.

Цель исследования — оценка клинической эффективности таурина в лечении постинфарктного кардиосклероза.

Материалы и методы

Обследовано 57 больных — 36 мужчин и 21 женщина — в возрасте от 45 до 75 лет (средний возраст $60,2 \pm 14,3$ года) с признаками ПИК и СН II и III функционального класса (ФК), которые были включены в двойное, слепое, плацебо-контролируемое рандомизированное исследование. Было получено одобрение Этического комитета (ЭК РНИМУ им. Н.И. Пирогова), все пациенты перед включением в исследование подписали информированное согласие.

Для включения пациента в исследование диагноз основного заболевания устанавливался на основании анамнеза, жалоб, клинических симптомов, инструментальных данных. Критериями невключения в исследование были: нарушения ритма и проводимости сердца (фибрилляция предсердий, эпизоды желудоч-

ковой тахикардии, атриовентрикулярная блокада II-III степени, полная блокада ножек пучка Гиса), реваскуляризация миокарда, беременность, диабет.

Пациенты были распределены в две группы методом блочной рандомизации: основную группу составили 28 пациентов, которым к стандартной терапии добавляли таурин (Дибикор, ООО «ПИК-ФАРМА» Россия, 750 мг/сут); группу сравнения — 29 пациентов, которые получали стандартную терапию и плацебо.

Всем больным проводили терапию, рекомендованную Европейским обществом кардиологов и Всероссийским научным обществом кардиологов для лечения ИБС и ХСН включающую: ингибиторы АПФ, β -блокаторы, антагонисты альдостерона, антиагреганты (кишечнорастворимая форма ацетилсалициловой кислоты), статины (аторвастатин) [1]. При неадекватности гипотензивного эффекта для достижения целевого уровня АД добавлялись тиазидные или петлевые диуретики. Терапию не меняли на протяжении всего периода наблюдения.

До начала исследования, через 3 месяца (после окончания фармакотерапии) и через 6 месяцев от начала исследования, выполняли оценку клинического состояния пациентов, включавшую в себя осмотр, динамику лабораторных показателей, качества жизни по опроснику, динамику показателей эхокардиографии (ЭХО-КГ), тестов с физической нагрузкой.

В рамках исследования учитывали жалобы пациентов на утомляемость, сердцебиение, перебои в работе сердца, одышку и боль в сердце. Для каждой жалобы пациент выставлял оценку по пятибалльной шкале от 0 (не беспокоит) до 5 (сильно беспокоит). Оценивали также динамику биохимических показателей: концентраций уровня глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП.

При проведении эхокардиографии оценивали размеры левого предсердия (ЛП), правого предсердия (ПП), фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), ударный объем (УО), фракцию укорочения (ФУ), размеры задней стенки левого желудочка, межжелудочковой перегородки (МЖП), конечно-систолический размер (КСР), конечно-диастолический размер (КДР), конечно-систолический объем (КСО), конечно-диастолический объем (КДО). Фракцию выброса левого желудочка оценивали в динамике.

Пациенты проходили тредмил-тест по модифицированному протоколу Брюса (на аппарате «МТМ-1500», Schiller, Швейцария). По итогам теста оценивали количество метаболических эквивалентов (МЕТ) для каждого пациента.

Статистическая обработка полученных данных была выполнена при помощи компьютерной про-

граммы STATISTICA 10 for Windows (StatSoft, США). Для всех количественных параметров вычисляли средние значения и стандартные ошибки средних. Нормальность распределения показателей в группах проверяли с использованием критерия Колмогорова — Смирнова. При оценке статистической значимости различий между группами использовали непараметрический критерий Манна — Уитни, при сравнении показателей одной группы на разных этапах наблюдения — критерий Уилкоксона. Для определения различий частоты проявлений признаков в группах обследуемых больных рассчитывали показатель χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Сравнение показателей пациентов основной и контрольной группы до начала лечения показало, что значения показателей, характеризующих клинические проявления заболевания, данные инструментальных исследований и лабораторные показатели были сопоставимы, значимых межгрупповых отличий выявлено не было (табл.1)

После проведенного лечения у пациентов основной группы было выявлено статистически значимое уменьшение выраженности утомляемости почти в два раза — с $1,53 \pm 0,22$ до $0,83 \pm 0,19$ баллов ($p < 0,05$). Выявленные отличия сохранились и через 3 месяца после окончания лечения, когда значение данного показателя составило $0,92 \pm 0,12$ ($p < 0,01$) (рис. 1). В группе сравнения утомляемость также реже отмечалась пациентами, но лишь на 11,6% (средний балл до начала исследования $1,47 \pm 0,17$; спустя 3 месяца — $1,30 \pm 0,15$ балла) ($p > 0,05$).

Через 6 месяцев после начала исследования средний балл выраженности жалоб на утомляемость в группе сравнения еще несколько понизился (до $1,18 \pm 0,08$ балла), однако значимого уровня различия относительно исходных данных так и не достиг ($p > 0,05$). При сравнении степени выраженности жалоб на утомляемость после лечения между основной группой и группой сравнения было выявлено, что выраженность жалоб на утомляемость в группе пациентов, принимавших таурин, была достоверно ниже ($p < 0,05$) — $0,92 \pm 0,07$ балла, чем в группе сравнения — $1,18 \pm 0,08$ балла.

Также у обследуемых больных снизилась интенсивность жалоб на сердцебиение, в большей степени у пациентов, принимавших таурин. Пациенты основной группы через 3 месяца после начала лечения перестали жаловаться на перебои в работе сердца. В то же время выраженность жалоб на перебои в работе сердца в группе пациентов, принимавших плацебо, остался после первых 3 месяцев с начала исследования прежним.

Дибикор®

таурин

регулятор
здоровья



снижает количество

● желудочковых экстрасистол

повышает сократимость

● миокарда

● улучшает качество жизни



Форма выпуска:

таблетки 250 и 500 мг №60

Таурин включен в Национальные рекомендации ВНОК
«Кардиоваскулярная профилактика»

12.3. Гиполипидемическая терапия у пациентов с СД

Таблица 1. Выраженность жалоб по 5-балльной шкале, $M \pm m$ ($n=57$)

Показатели,	Группа сравнения (n=29)	Основная группа (n=28)
Жалобы на утомляемость, баллы	1,47±0,17	1,53±0,22
Жалобы на сердцебиение, баллы	0,51±0,10	0,48±0,07
Жалобы на одышку, баллы	1,17±0,14	1,10±0,12
Результаты тредмил-теста, МЕТ	7,47±0,33	7,03±0,45
Концентрация холестерина, ммоль/л	6,08±0,34	5,56±0,21
Концентрация триглицеридов, ммоль/л	1,50±0,04	1,49±0,04
Концентрация глюкозы, ммоль/л	5,38±0,16	5,37±0,22

У обследуемых больных обеих групп снизилась также выраженность одышки, боли в области сердца, при этом после окончания лечения пациенты, принимавшие таурин, жаловались на боль в сердце значительно меньше ($p<0,05$). Эта тенденция сохранилась и через 3 месяца после окончания лечения (через 6 месяцев после начала исследования).

Динамика эхокардиографических показателей. Сравнение эхокардиографических параметров после окончания лечения в группах обследуемых больных показало наличие значимых отличий по показателям КСР ЛЖ и ФВ (табл.2).

При этом уровень КСР ЛЖ в группе сравнения составил $34,7 \pm 1,9$ мм, в основной группе значение дан-

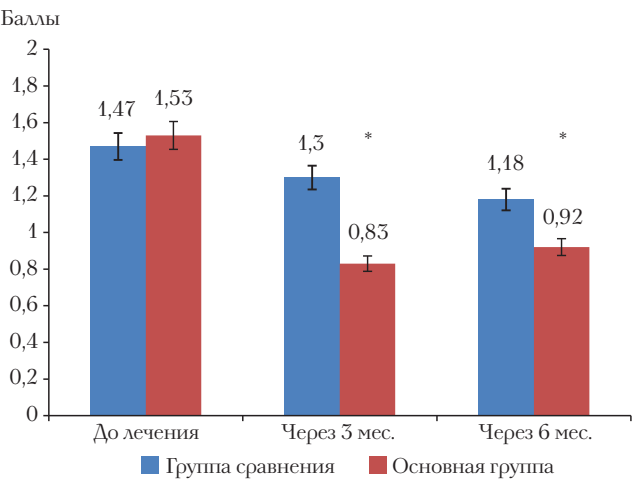


Рисунок 1. Динамика жалоб на утомляемость у больных ПИК;
* – различия достоверны (при $p<0,05$) относительно группы сравнения

Таблица 2. Сравнение параметров эхокардиографии обследуемых больных после окончания лечения $M \pm m$

Параметры	Группа сравнения (n=29)	Основная группа (n=28)	p
КСР ЛЖ, мм	34,7±1,9	37,3±1,6	0,0322*
КДР ЛЖ, мм	51,7±2,4	52,7±2,2	0,0931
ФВ, %	53,6±2,1	59,2±2,8	0,0112*
ОТС	0,49±0,03	0,51±0,04	0,145
УО, %	81,6±2,6	82,2±3,2	0,234

Примечание: * — различия достоверны при ($p<0,05$) по критерию Манна-Уитни

ного показателя было достоверно ($p<0,05$) выше — $37,3 \pm 1,6$ мм. Также было установлено, что у больных, принимавших таурин, увеличилось значение показателя ФВ до $59,2 \pm 2,8\%$, что было значимо ($p<0,05$) выше, чем в группе сравнения — $53,6 \pm 2,1\%$.

Анализ показателей липидного профиля показал, что в группе пациентов, принимавших таурин ($n=28$), после лечения наблюдалось некоторое снижение концентрации общего холестерина крови — с $5,45 \pm 0,15$ до лечения до $5,32 \pm 0,17$ ммоль/л после окончания лечения, тогда как в группе сравнения ($n=29$) уровень холестерина в эти сроки составил соответственно $5,58 \pm 0,21$ и $5,72 \pm 0,15$ ммоль/л. Значение данного показателя через 3 месяца после начала исследования было значимо ниже ($p<0,05$) у пациентов основной группы, чем в группе сравнения (рис.2).

Выявленные различия сохранились и через 6 месяцев от начала исследования — значение этого показателя у больных основной группы было на уровне $5,23 \pm 0,17$ и было значимо меньше ($p<0,05$), чем в группе сравнения — $5,63 \pm 0,10$ ммоль/л.

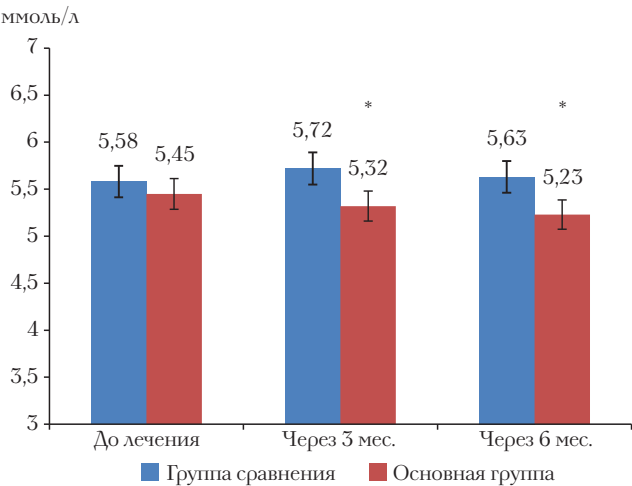


Рисунок 2. Динамика концентрации общего холестерина крови;
* – различия достоверны (при $p<0,05$) относительно группы сравнения

У больных основной группы также была выявлена тенденция к снижению после лечения показателей концентрации триглицеридов, содержания ЛПНП. Значения этих показателей после окончания лечения были значимо ниже у пациентов основной группы, чем в группе сравнения.

По итогам 3 месяцев лечения у обследуемых больных не было выявлено значимых изменений концентрации глюкозы в крови, значимых межгрупповых отличий при этом выявлено не было. Сходные соотношения концентраций глюкозы были отмечены и спустя 6 месяцев от начала исследования.

Оценка динамики толерантности к физической нагрузке показала повышение уровня толерантности, которое было сходным в обеих группах ($p > 0,05$). Так, в основной группе данный показатель вырос спустя 3 месяца с момента начала лечения с $7,03 \pm 0,65$ до $7,54 \pm 0,90$ МЕТ (на 6,76%), а в группе сравнения с $7,47 \pm 0,45$ до $7,99 \pm 0,38$ МЕТ (на 6,51%). Через 6 месяцев от начала исследования в основной группе сравнения уровень этого параметра оставил $7,95 \pm 2,71$ МЕТ, при этом была отмечена тенденция к превышению соответствующего уровня в группе сравнения — $7,44 \pm 2,79$ МЕТ, хотя значимых различий при этом выявлено не было.

Обсуждение результатов

Проведенные исследования продемонстрировали клиническую эффективность таурина в лечении больных постинфарктным кардиосклерозом, что подтверждалось значимым улучшением их субъективного статуса — снижением утомляемости, интенсивности жалоб на сердцебиение, уменьшением выраженности одышки и выраженности болей в области сердца. На фоне проводимой терапии с добавлением таурина отмечена также тенденция к повышению уровня толерантности к физическим нагрузкам у данной категории больных.

Полученные результаты согласуются с данными других авторов. Так, к настоящему времени установлено участие таурина в целом ряде физиологических процессов, в частности, показано его влияние на сократительную активность сердечной мышцы [14, 15], обмен липидов в печени [12], импульсную активность нейронов разных зон головного мозга [16]. Известно, что фармакологические концентрации таурина противодействуют патологическим процессам, которые наблюдаются в комбинации окисленных липидов и гипергликемии [10, 13]. В исследовании Гордеева И.Г. и др. (2012) показано, что применение таурина у пациентов с ХСН II ФК NYHA на фоне постинфарктного кардиосклероза приводит к достоверному уменьшению dQT в сравнении с пациентами контрольной группы и оказывает положительное

воздействие на динамику данного показателя у пациентов с ХСН III ФК NYHA, получавших стандартную терапию [2].

В рамках нашего исследования установлено, что применение таурина в комплексе со стандартной терапией пациентов с ПИК способствует нормализации эхокардиографических показателей, что проявляется увеличением фракции выброса. Выявлены также изменения ряда показателей липидного профиля больных с постинфарктным кардиосклерозом. Показано, что отмеченные сдвиги клинических, инструментальных и лабораторных показателей сохраняются в течение 3 месяцев после окончания приема таурина.

Brons C. et al. (2008) в своем исследовании подтвердили роль таурина в стимуляции секреции инсулина и повышении чувствительности инсулиновых рецепторов. Показано, что гипогликемическое действие таурина связано с его способностью обратимо и специфически связываться с рецепторами инсулина [8].

Отечественными исследователями было показано, что включение таурина в комплексную терапию больных с сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом приводит к достоверному снижению уровней базальной гликемии, HbA1c и индекса инсулинорезистентности НОМА. У ряда больных применение Дибикора позволяет снизить дозу пероральных сахароснижающих препаратов [3, 5]. Мараховский Ю.Х. (2009) полагает, что благоприятный эффект таурина в отношении уменьшения степени атерогенеза в основном определяется его связыванием с желчными кислотами, в свою очередь известно, что таурооконъюгаты желчных кислот обладают холеретическим действием, повышают текучесть желчи и предупреждают холестаз [4].

Полученные нами результаты согласуются с вышеприведенными данными других авторов и свидетельствуют, что таурин в суточной дозе 750 мг целесообразно добавлять к стандартной терапии больным с постинфарктным кардиосклерозом с целью потенцирования ее эффекта путем улучшения метаболических процессов в миокарде.

Выводы

1. Клиническая эффективность таурина у больных постинфарктным кардиосклерозом при ежедневном приеме 750 мг в течение 3 месяцев подтверждается статистически значимым улучшением по сравнению с плацебо показателей субъективного статуса — уменьшением утомляемости, снижением интенсивности жалоб на сердцебиение, уменьшением выраженности одышки, выраженности болей в области сердца.

2. Добавление к терапии таурина способствует нормализации эхокардиографических показателей (увеличением фракции выброса) и лабораторных параметров (снижение концентрации общего холестерина крови, триглицеридов, ЛПНП) больных с постинфарктным кардиосклерозом

3. На фоне терапии с добавлением таурина имеет место некоторое повышение толерантности к физическим нагрузкам у данной категории больных.

4. Выявленные изменения клинических и инструментальных показателей сохраняются в течение 3 месяцев после окончания приема таурина.

P

Список литературы:

1. ВНОК. Диагностика и лечение стабильной стенокардии 2009. М., 2009; 37 с.
2. Гордеев И.Г., Покровская Е.М., Лучинкина Е.Е. Влияние таурина на частоту распространения нарушений сердечного ритма, дисперсию интервала QT у пациентов с сердечной недостаточностью вследствие постинфарктного кардиосклероза: результаты сравнительного, рандомизированного исследования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 11(1): 65-70.
3. Крючкова И.В., Адамчик А.С. Возможности коррекции нарушений углеводного обмена при метаболическом синдроме. Рос. кардиол. журн. 2009; 2: 44-48.
4. Мараховский Ю.Х. Аминокислоты как лекарственные средства: от научных достижений к клинической практике. III междунауч.-практ. конф. «Экспериментальная и клиническая фармакология». Минск, 2009: 241-242.
5. Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш. Опыт применения Дибикора при сахарном диабете 2 типа. Сахарный диабет. 2007; 1: 30-31.
6. Федуглаев Ю.Н., Казанцев А.П., Щелкунова И.Г. и др. Дистанционная методика оценки результатов суточного мониторинга ЭКГ в выявлении преходящей ишемии миокарда.

- Организационные и прогностические аспекты. Мед. вестн. МВД. 2007; 3: 25-27.
7. Abebe W., Mozaffari S. Role of taurine in the vasculature: an overview of experimental and human studies. Am. J. Cardiovasc. Dis. 2011; 1(3): 293-311.
 8. Brons C.C., Spohr H., Storgaard J., Vaag D. Effect of taurine treatment on insulin secretion and action, and on serum lipid levels in overweight men with a genetic predisposition for type II diabetes mellitus. European Journal of Clinical Nutrition. 2004; 58(9): 1239-1247.
 9. Bulley S., Shen W. Reciprocal regulation between taurine and glutamate response via Ca²⁺-dependent pathways in retinal third-order neurons. J. Biomed. Sci. 2010; 17(1): 5-10.
 10. Casey R.G., Joyce C.G., Hayes D. Taurine attenuates acute hyperglycemia-induced endothelial cell apoptosis, leucocyte-endothelial cell interactions and cardiac dysfunction. J. Vasc. Res. 2007; 44: 31-39.
 11. Chapman R.A., Suleiman M.S., Earm Y.E. Taurine and the heart. Cardiovasc. Res. 1993; 27: 358-363.
 12. Choi M.J., Kim J.H., Chang K.J. The effect of dietary taurine supplementation on plasma and liver lipid concentrations and free amino acid concentrations in rats fed a high-cholesterol diet. Adv. Exp. Med. Biol. 2006; 583: 235-242.
 13. Das J., Vasan V., Sil P. Taurine exerts hypoglycemic effect in alloxan-induced diabetic rats, improves insulin-mediated glucose transport signaling pathway in heart and ameliorates cardiac oxidative stress and apoptosis. Toxicol. Appl. Pharmacol. 2012; 258: 296-308.
 14. Liao X.B., Zhou X.M., Li J.M. et al. Taurine transporter is expressed in vascular smooth muscle cells. Amino Acids. 2007; 33(4): 639-643.
 15. Liu Y., Niu L., Zhang W. et al. Effects of taurine on contractions of the porcine coronary artery. Pharmacol. Rep. 2009; 61(4): 681-689.
 16. Ochoa-de la Paz L.D., Martinez-Davila I.A., Miledi R. et al. Modulation of human GAB-A_ρ 1 receptors by taurine. Neurosci. Res. 2008; 61(3): 302-308.
 17. Wookey P.J., Zulli A., Buxton B.F., Hare D.L. Calcitonin receptor immunoreactivity associated with specific cell types in diseased radial and internal mammary arteries. Histopathology. 2008; 52: 605-612.

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

8–10 ноября 2016 г. в здании Конгресс-парка гостиницы «Украина» (Кутузовский проспект, 2/1, стр. 1) состоится II Московский Городской Съезд педиатров «Трудный диагноз» в педиатрии. Преодолевая барьеры. Мультидисциплинарный подход». В рамках Съезда 17 ноября 2015 года пройдет конкурс молодых педиатров.

Для участия в конкурсе необходимо:

- зарегистрироваться в качестве участника Съезда на сайте www.pediatr-mos.ru;
- оформить работу в соответствии с требованиями и внести в форму добавления тезисов в «Личном кабинете» на сайте до 19 сентября 2016 года;
- при добавлении работы выбрать категорию «Конкурс молодых педиатров».

Все поданные на конкурс работы будут рассмотрены авторитетным жюри.

По результатам рассмотрения будут отобраны работы для финального тура, который пройдет 10 ноября 2016 года.

**А.Л. Хохлов¹, Н.О. Поздняков^{*1}, А.Е. Мирошников¹,
И.Н. Царева², С.О. Поздняков³**

¹— Кафедра клинической фармакологии ГБОУ ВПО ЯГМУ Минздрава России, г. Ярославль, Россия

²— НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Ярославль ОАО «РЖД», г. Ярославль, Россия

³— Кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ГБОУ ВПО ЯГМУ Минздрава России, г. Ярославль, Россия

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ENOS И AGTR2 У ПАЦИЕНТОВ С ИБС

A.L. Khokhlov¹, N.O. Pozdnyakov^{*1}, A.E. Miroshnikov¹, I.N. Tzareva², S.O. Pozdnyakov³

¹— Department of Clinical Pharmacology of Yaroslavl medical state university, Yaroslavl, Russia

²— Railway clinical hospital, Yaroslavl, Russia

³— Department of nervous diseases with medical genetics and neurosurgery of Yaroslavl medical state university, Yaroslavl, Russia

FEATURES OF THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF POLYMORPHIC VARIANTS OF ENOS AND AGTR2 GENES IN PATIENTS WITH CAD

Резюме

Ишемическая болезнь сердца является одной из основных причин смертности населения. Морфологическим субстратом ИБС в большинстве случаев является атеросклероз, в основе которого могут лежать структурные полиморфизмы генов eNOS и AGTR2. Цель: Оценить влияние полиморфизмов 894G>T гена eNOS и 1675 G>A гена AGTR2 у пациентов с ИБС в разных формах стенокардии и инфаркта миокарда на возраст дебюта АГ, как фактора риска развития ИБС. В исследовании приняли участие 187 пациентов в возрасте от 36 до 86 лет (62,2±11,2) с разными формами ИБС: стабильная и нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, а также 45 человек без ИБС. Определение полиморфизмов генов производилось методом ПЦР в реальном времени на анализаторе нуклеиновых кислот IQ 5 Bio-Rad. Статистический анализ данных проводили с помощью программы Statistica 10.0. В результате исследования выявлено достоверное отличие частоты встречаемости гомозиготного аллельного варианта AA гена AGTR2 группы пациентов с инфарктом миокарда и группой сравнения; полиморфный вариант AA гена AGTR2 ассоциирован с более ранним началом ИБС; обнаружено, что у носителей полиморфного варианта GA гена AGTR2 начало ИБС происходило статистически достоверно позднее, чем у носителей аллелей GG и AA; возраст дебюта ИБС у носителей аллелей TT гена eNOS ассоциирован с более ранним началом заболевания и статистически достоверно отличается от возраста дебюта ИБС у носителей полиморфных вариантов аллелей GG и GT; выявлена положительная корреляционная связь полиморфного аллеля A гена AGTR2 с наличием артериальной гипертензии у пациентов с ИБС; определено, что носительство полиморфного аллеля T гена eNOS ассоциировано с более ранним дебютом АГ. Обнаружена ассоциация полиморфного аллеля A гена AGTR2 с необходимостью использования более высоких доз иАПФ — периндоприла

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, полиморфизм генов, eNOS, AGTR2

Abstract

Coronary heart disease (CHD) is a major cause of mortality. Morphological substrate of CHD in most cases is atherosclerosis, which is based on structural genes polymorphism eNOS and AGTR2. The aim of the study was to study the prevalence of eNOS and AGTR2 genes in patients with coronary artery disease and the association of these genes with coronary heart disease. The study involved 187 patients aged 36 to 86 years (62,2±11,2) with different forms of CHD: stable and unstable angina, myocardial infarction and 45 people without CHD. Determination of gene polymorphisms was performed by real-time PCR analyzer of nucleic acids IQ 5 Bio-Rad. Statistical analysis was performed using Statistica 10.0. The study revealed a significant difference between the incidence of homozygous AA allelic variant gene AGTR2 group of patients with myocardial infarction and the comparison group; polymorphic variant AA AGTR2 gene is associated with earlier onset of coronary artery disease; It found that carriers of the polymorphic variant gene GA AGTR2 beginning statistically CHD occurred significantly later than in carriers of alleles GG and AA; age CHD debut TT allele carriers of the eNOS gene is associated with an earlier onset of the disease and statistically significantly different from the age of first CHD in carriers of alleles of polymorphic variants of GG and GT; revealed a positive correlation between the polymorphic allele AGTR2 gene

^{*}Контакты. E-mail: pozdnyakov.niko@yandex.ru. Телефон: 8(4852) 46-09-55

with the presence of arterial hypertension in patients with coronary artery disease; It determined that the T allele carriers of the polymorphic gene eNOS is associated more early onset of hypertension, found the association of the polymorphic allele gene AGTR2 the need to use higher doses of ACE inhibitor — perindopril

Key words: coronary heart disease, gene polymorphism, eNOS, AGTR2

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-53-58

AGTR2 — рецептор ангиотензина II 2 типа, eNOS — эндотелиальная NO-синтаза, ГМК — гладкомышечные клетки, ИБС — ишемическая болезнь сердца

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) долгое время является одной из основных причин смертности и инвалидизации населения во многих странах мира. Российская Федерация занимает лидирующее место в Европе по уровню смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [8].

Ведущей причиной развития ишемической болезни сердца является атеросклероз, в развитии которого большую роль играет эндотелий [4]. Согласно современным представлениям в атерогенезе основополагающим этапом является эндотелиальная дисфункция [4], в основе которой могут лежать структурные полиморфизмы генов, регулирующих функцию эндотелия. К ним можно отнести гены эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), рецептора ангиотензина II 2 типа (AGTR2), продукты кодирования которых являются одними из основных регуляторов тонуса сосудистой стенки.

Эндотелиальная NO-синтаза вырабатывает оксид азота, который обеспечивает вазодилатацию, торможение экспрессии молекул адгезии и агрегацию тромбоцитов, оказывающий антипролиферативное, антиапоптотическое и антитромботическое действие [3], а также модулирует высвобождение вазоактивных медиаторов, ингибирует адгезию лейкоцитов, участвует в регуляции ремоделирования сосудистой стенки, подавляет экспрессию провоспалительных генов, адгезию и агрегацию тромбоцитов, ингибирует миграцию и пролиферацию ГМК [2].

Рецептор AT₂, впервые обнаруженный в эмбриональных тканях, является частью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, участвующей в регуляции кровообращения и сосудистого тонуса [6], апоптоза [17], ремоделировании сердца и сосудов [9, 10], а также вазодилатации, с привлечением механизмов увеличения продукции оксида азота [5, 19].

Таким образом, экспрессия этих генов оказывает взаимозависимые эффекты, осуществляемые через синтез оксида азота, что, при их мутации, может значительно изменить эффекторный ответ.

На данный момент описано 5 полиморфных вариантов гена AGTR2 [15]. Аллель А полиморфного варианта С3123А связана с риском развития артериаль-

ной гипертензии [16]. У варианта G1675А выявлена связь с хронической сердечной недостаточностью [7], а также с эссенциальной гипертензией у мужчин, тогда так у полиморфного варианта G4599А обнаружена связь в развитии эссенциальной гипертензии у женщин [13].

В гене eNOS3 выявлено несколько полиморфных сайтов. Интерес представляют полиморфизм 4a/4b в пятом интроне, полиморфизм промоторной области гена — 786T>C и структурная замена в 7 экзоне 894G>T (Glu298Asp), приводящая к замене глутамата на аспартат в 298 положении в аминокислотной последовательности белка [11, 24].

Многочисленные исследования, посвященные полиморфизму 894G>T (rs1799983), выявили ассоциацию минорного аллеля T894 с инфарктом миокарда и гипертензией [18]. Распространенность аллеля T894 в смешанной североамериканской популяции составляет 24%. Однако ряд работ выявил, что гомозиготность по мутантному аллелю T894 (Asp/Asp) связана с повышенным риском развития таких сосудистых патологий, как инфаркт миокарда [20], ИБС [14], ишемическая болезнь мозга [20]. Однако в ряде других исследований такая связь не была найдена [12]. Вместе с тем, распространенность полиморфизмов 894 G>T в европейской популяции в сравнении с разными формами ИБС до сих пор не уточнена.

Таким образом, изучение полиморфизмов 894G>T гена eNOS и 1675 G>A гена AGTR2 у пациентов с ИБС является перспективным для получения данных о генетических предикторах заболеваний сосудов сердца.

Цель исследования

Оценить влияние полиморфизмов 894G>T гена eNOS и 1675 G>A гена AGTR2 у пациентов с ИБС в разных формах стенокардии и инфаркта миокарда на возраст дебюта АГ, как фактора риска развития ИБС.

Материалы и методы

В исследование включались пациенты, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Причем любые действия с пациентами и их ме-

дицинской документацией могли быть начаты только после подписания ими информированного согласия.

Включение пациентов производилось при наличии у них либо инфаркта миокарда, либо нестабильной или стабильной формы стенокардии.

В исследование не включались пациенты:

- Не подписавшие согласие на участие в исследовании
- Имеющие сахарный диабет
- Постоянные формы нарушения ритма сердца
- Заболевания щитовидной железы
- Онкологические заболевания
- Психические заболевания
- Пороки сердца

Определение полиморфизмов генов производилось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real-Time PCR) на анализаторе нуклеиновых кислот IQ 5 Bio-Rad в генетической лаборатории НУЗ «ДКБ на ст. Ярославль ОАО «РЖД».

Статистический анализ данных проводили с помощью программы Statistica 10.0. Расчет достоверности различий распространенности аллелей рассчитывали с помощью хи-квадрата, возраста дебюта ИБС — с помощью критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В исследование вошли 187 пациентов с различными формами ИБС: инфаркт миокарда (n=98 человек), стабильная и нестабильная формы стенокардии (n=43, n=46 человек, соответственно). В исследование было включено 45 добровольцев без ИБС по возрастнo-половым характеристикам сопоставимым с изучаемыми группами, которые составили группу

сравнения. В общем, в исследовании приняли участие 232 человека, среди которых мужчин было 133 (57,3%), женщин — 99 (42,7%). Средний возраст составил 61,7±10,7 лет.

Возрастно-половая характеристика пациентов представлена в таблице 1, а возрастные характеристики пациентов, в зависимости от заболевания — в таблице 2.

Полиморфизм гена eNOS представлен, в большей степени, гетерозиготными и нормальными гомозиготными вариантами, в то время как для гена AGTR2 характерно гомозиготное распределение аллелей во всех группах пациентов.

Частота встречаемости аллелей гена eNOS в подгруппе пациентов, с инфарктом миокарда составляет GG — 52,0%, GT — 43,9%, TT — 4,1%, со стабильной стенокардией GG — 41,8%, GT — 53,5%, TT — 34,7%, с нестабильной стенокардией GG — 60,1%, GT — 36,9%, TT — 2,0%, группа сравнения GG — 62,2%, GT — 33,3%, TT — 4,5%

Частота встречаемости аллелей гена AGTR2 в подгруппе пациентов с острым инфарктом миокарда составляет GG — 36,7%, GA — 20,4%, AA — 42,6%, со стабильной стенокардией GG — 34,9%, GA — 30,2%, AA — 34,9%, с нестабильной стенокардией GG — 34,9%, GA — 28,2%, AA — 36,9%, группа сравнения — GG — 53,5%, GA — 22,2%, AA — 24,5%.

Вышеперечисленные результаты исследования представлены в табл. 3.

Достоверное отличие частоты встречаемости полиморфизма гена AGTR2 выявлено по аллели AA между группами пациентов со инфарктом миокарда и пациентов из группы сравнения (p<0,05).

Таблица 1. Возрастно-половая характеристика пациентов

Возраст (лет)	Общая группа, n=232	Группа с ИМ, n=98	Группа с НС, n=46	Группа со стабильной стенокардией, n=43	Группа сравнения, n=45
Общий	61,7±10,7	60,6±11,4	59,1±9,9	69,1±8,9	60,3±8,4
Средний возраст женщин	66,4±9,3	66,9±11,7	61,6±7,2	69,2±8,1	65,6±7,2
Число, % женщин в группе	99 (42,7%)	29 (29,4%)	18 (39,1%)	32 (74,4%)	20 (44,4%)
Средний возраст мужчин	58,4±10,5	57,9±10,3	57,5±11,3	69,1±11,7	55,9±6,8
Число, % мужчин в группе	133 (57,3%)	69 (69,6%)	28 (60,1%)	11 (25,6%)	25 (55,6%)

Таблица 2. Возрастные характеристики пациентов, участвующих в исследовании

	Инфаркт миокарда (ОИМ+ПИКС)	Стабильная стенокардия	Нестабильная стенокардия
Средний возраст включения пациентов в исследование	60,6±11,4	69,1±8,9	59,1±9,9
Возраст начала ИБС	54,8±10,2	58,6±9,5	55,1±9,1

Необходимо отметить, что острые формы ИБС (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия) в большей степени представлены полиморфными вариантами гена AGTR2, в отличие от форм стабильной стенокардии или группы сравнения.

Проведенный анализ наличия полиморфного варианта гена и возраста начала ИБС выявил, что носители полиморфного гетерозиготного варианта GA имеет самый поздний дебют ишемической болезни сердца, в отличие от гомозиготных носителей GG и AA (табл. 4).

Возраст дебюта ИБС у носителей полиморфного варианта GA статистически достоверно отличается от возраста начала ишемической болезни сердца у носителей аллелей GG и AA.

Носители разных полиморфных вариантов гена eNOS также имеют различный возраст дебюта ИБС (табл. 5).

Возраст дебюта ИБС у носителей аллелей GG и GT достоверно отличается от носителей полиморфного варианта TT.

В лечение ИБС большая роль отводится иАПФ, которые реализуют свой эффект за счет блокирования образования вазоактивного пептида ангиотензина II, осуществляющего регуляцию сосудистого тонуса путем взаимодействия с рецепторами ангиотензина, в том числе 2 типа. Полиморфизм гена AGTR2, кодирующего рецептор 2 типа, может оказывать влияние на эффект от приема иАПФ и на дозировку препарата, необходимую для достижения эффекта.

В результате проведенного корреляционного анализа было обнаружено, что наличие полиморфного аллеля A гена AGTR2 ассоциировано (коэффициент корреляции 0,34 — умеренная корреляция) с более высокими дозировками иАПФ периндоприла, применяемого очень часто у пациентов с различными формами ИБС (табл. 6).

Одним из основных факторов, значительно повышающих риск развития ИБС, является артериальная гипертензия. Более раннее ее начало может негативно влиять на течение ИБС, приводит к более тяжелым формам. Вследствие этого, представляет интерес изучение влияния полиморфных вариантов генов, ответственных за функционирование

Таблица 3. Распространенность полиморфизмов генов eNOS и AGTR2

Ген	Аллели	инфаркт миокарда (ОИМ +ПИКС), n=98	СС, n=43	НС, n=46	Группа сравнения, n=45
eNOS rs1799983 G894T	Норма гомозигота (GG)	51 (52,0%)	18 (41,8%)	28 (60,1%)	28 (62,2%)
	Гетерозигота (GT)	43 (43,9%)	23 (53,5%)	17 (36,9%)	15 (33,3%)
	Мутация гомозигота (TT)	4(4,1%)	2 (4,7%)	1 (2,0%)	2 (4,5%)
AGTR2 rs1403543	Норма гомозигота (GG)	36 (36,7%)	15 (34,9%)	16 (34,9%)	24 (53,3%)
	Гетерозигота (GA)	20 (20,4%)	13 (30,2%)	13 (28,2%)	10 (22,2%)
	Мутация гомозигота (AA)	42 (42,6%)*	15 (34,9%)	17 (36,9%)	11* (24,5%)
Всего		100%	100%	100%	

Примечание: СС — стабильная стенокардия, НС — нестабильная стенокардия; *p<0,05. Статистическая обработка проведена методом хи-квадрата.

Таблица 4. Возраст дебюта ИБС: стабильная и нестабильная стенокардии, инфаркт миокарда в зависимости от полиморфизма гена AGTR2

Полиморфный вариант гена AGTR2	Средний возраст включения пациента в исследование, лет	Возраст дебюта ИБС, лет
GG	60,0±11,2	54,7±10,1
GA	65,3±10,7	59,2±9,2*
AA	62,2±10,8	54,6±9,4

Примечание: *p<0,05

Таблица 5. Возраст дебюта ИБС: стабильная и нестабильная стенокардии, инфаркт миокарда в зависимости от полиморфизма гена eNOS

Полиморфный вариант гена eNOS	Средний возраст включения пациента в исследование, лет	Возраст дебюта ИБС, лет
GG	62,3±10,9	56,4±9,7
GT	62,3±10,8	55,8±9,6
TT	59,4±10,8	47,0±9,2*

Примечание: *p<0,05.

Таблица 6. Корреляционная связь полиморфного вариант гена AGTR² с дозировкой периндоприла

Сравниваемые переменные	n	Коэффициент корреляции	p
Полиморфный вариант гена AGTR ² / дозировка периндоприла	62	0,34	0,006135

Таблица 7. Корреляционная связь полиморфного вариант гена AGTR² с развитием артериальной гипертензии

Сравниваемые переменные	n	Коэффициент корреляции	p
Полиморфный вариант гена AGTR ² / развитие артериальной гипертензии	232	0,14	0,037548

Таблица 8. Корреляционная связь полиморфного вариант гена eNOS с возрастом дебюта артериальной гипертензии

Сравниваемые переменные	n	Коэффициент корреляции	p
Полиморфный вариант гена eNOS / возраст дебюта артериальной гипертензии	216	-0,27	0,000054

эндотелия, на наличие самого заболевания и возраст начала проявления артериальной гипертензии у пациентов с ИБС.

В нашем исследовании выявлена корреляционная связь наличия артериальной гипертензии с носительством полиморфного аллеля А гена AGTR 2 (табл. 7).

Ген eNOS, также являющий участником в регулировании функционирования эндотелия за счет регуляции синтеза оксида азота, имеет корреляционную связь с дебютом развития артериальной гипертензии (табл. 8).

Таким образом, в ходе работы выявлено, что у больных с инфарктом миокарда частота встречаемости аллеля выше, чем у пациентов из группы сравнения, а наличие гомозиготной аллели АА (статистически отличается) также встречается чаще у пациентов с ИМ. Кроме того, обнаружена ассоциация полиморфного аллеля А гена AGTR² с необходимостью использования более высоких дозировок иАПФ — периндоприла, что, вероятно, связано с особенностями ответа AT²-рецептора 2 типа, кодированного полиморфным вариантом гена, на лекарственную терапию, а также данный аллельный вариант связан с развитием артериальной гипертензии, что тоже может быть обусловлено функционирование AT²-рецептора 2 типа при наличии мутаций в кодирующем гене. При анализе гена eNOS, выяснено, что носительство полиморфного аллеля Т имеет связь с более ранним дебютом артериальной гипертензии, что может оказывать влияние на более раннее начало ИБС.

Подводя итог, можно сделать следующие выводы:

1. Выявлено достоверное отличие частоты встречаемости гомозиготного аллельного варианта АА гена AGTR² группы пациентов с инфарктом миокарда и группой сравнения (42,6% и 24,5% соответственно, $p < 0,05$).

2. У носителей полиморфного варианта GA гена AGTR² начало ИБС происходило статистически достоверно позднее, чем у носителей аллелей GG и AA (GG — 54,7±10,1лет, GA — 59,2±9,2*, AA — 54,6±9,4 лет).

3. Возраст дебюта ИБС у носителей аллелей TT гена eNOS ассоциирован с более ранним началом заболевания и статистически достоверно отличается от возраста дебюта ИБС у носителей полиморфных вариантов аллелей GG и GT (GG — 56,4±9,7 лет, GA — 55,8±9,6, AA — 47,0±9,2*лет).

4. Выявлена положительная корреляционная связь полиморфного аллеля А гена AGTR² с наличием артериальной гипертензии у пациентов с ИБС

5. Определено, что носительство полиморфного аллеля Т гена eNOS ассоциировано с более ранним дебютом АГ.

6. Обнаружена ассоциация полиморфного аллеля А гена AGTR² с необходимостью использования более высоких дозировок иАПФ — периндоприла.

Ⓐ

Список литературы:

1. Акимцева Е.А., Котовщикова Е.Ф. Маркеры эндотелиальной дисфункции как предикторы развития ретромбозов коронарных стентов. Медицинские науки. 2012; 8: 271-273.
2. Затейщиков Д.А., Манушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. и др. Полиморфизм генов NO-синтазы и рецептора ангиотензина II 1-го типа и эндотелиальный гемостаз у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2000; 11(40): 28-32.
3. Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез. Укр. кардіол. журн. 2004; 1: 22-34.
4. Михин В.П., Дюмина Н.В., Колтунова Т.Ю., Шарова В.Г., Зуева О.Н. Дисфункция сосудистого эндотелия и методы ее коррекции цитопротекторами. Поликлиника. 2008; 5: 52-55.
5. Перепеч Н.Б. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в поисках «фармакологического ниши». Consilium Medicum, 2007; 5(9): 36-44.

6. Решетников Е.А., Акулова Л.Ю., Батлуцкая И.В. Молекулярно-генетические механизмы функционирования сердечно-сосудистой системы и роль ренин-ангиотензиновой системы в обеспечении сердечно-сосудистых реакций в организме. Научные ведомости. 2013; 11: 179-183.
7. Рыбачкова Ю.В. Фармакоэпидемиологические и генетические аспекты хронической сердечной недостаточности на фоне артериальной гипертензии. (Автореф.) 2013.
8. Сычев Д.А., Кукес В.Г. Отечественный опыт применения фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина: реальная возможность для российского врача. Consilium medicum. 2013; 10: 111-115.
9. Шуникова М.И., Хохлов А.Л., Соснин А.Ю. Обратимость ремоделирования сердца и сосудов у пожилых пациентов на фоне гипотензивной терапии. Клиническая геронтология. 2008; 3(14): 17-21.
10. Шуникова М.И., Хохлов А.Л., Соснин А.Ю. Сравнительная оценка органопротективных свойств фозиноприла, амлодипина и метопролола у больных артериальной гипертензией. Consilium Medicum. 2008; 11(10): 30-35.
11. Casas J.P., Bautista L.E., Humphries S.E., Hingorani A.D. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic disease. Meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects. Circulation. 2004; 109: 1359-1365.
12. Colombo M.G., Andreassi M.G. et al. Evidence for association of a common variant of the endothelial nitric oxide synthase gene (Glu298→Asp polymorphism) to the presence, extent, and severity of coronary artery disease. Heart. 2002; 87(6): 525-528.
13. Hayet Soualmia. Candidate Genes in Hypertension, Genetics and Pathophysiology of Essential Hypertension. Genetics and Pathophysiology of Essential Hypertension Edited by Prof. Madhu Khullar. 2012: 139-168.
14. Hingorani A.D., Liang C.F., Fatibene J., et al. A common variant of the endothelial nitric oxide synthase (Glu298→Asp) is a major risk factor for coronary artery disease in the UK. Circulation. 1999; 100(14): 1515-1520.
15. Jin J.J., Nakura J., Wu Z. association of angiotensin II type 2 receptor gene variant with hypertension. Hypertens. Res. 2003; 7(Pt26): 547-552.
16. Jones A. Genetic variants of angiotensin II receptors and cardiovascular risk in hypertension. Hypertension. 2003; 42(4): 500-506.
17. Gendron L., Payet M.D., Gallo-Payet N. The angiotensin type 2 receptor of angiotensin II and neuronal differentiation: from observations to mechanisms. Journal of Molecular Endocrinology. 2003; 31: 359-372.
18. Li J., Cun Y., Tang W.R. et al. Association of eNOS gene polymorphisms with essential hypertension in the Han population in southwestern China. Genet. Mol. Res. 2011; 10(3): 2202-2212.
19. Zhou M.S., Schulman I.H., Raji L. Nitric Oxide, Angiotensin II, and Hypertension. Seminars in Nephrology. 2004; 4 (Pt24): 366-378.
20. Markus H.S., Ruigrok Y., Ali N., Powell J.F. Endothelial nitric oxide synthase exon 7 polymorphism, ischemic cerebrovascular disease, and carotid atheroma. Stroke. 1998; 29(9): 1908-1911.
21. Naber C.K., Oldenburg O., Frey U. et al. Relevance of the T-786C and Glu298Asp variants in the endothelial nitric oxide synthase gene for cholinergic and adrenergic coronary vasomotor responses in man. Circulation. 2003; 106: 1042.
22. Shimasaki Y., Yasue H., Yoshimura M., et al. Association of the missense Glu298Asp variant of the endothelial nitric oxide synthase gene with myocardial infarction. J. Am. Coll. Cardiol. 1998; 31(7): 1506-1510.

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

Международный факультет РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Основан в июле 2013 года с целью создания механизма осуществления доступа к стандартам и новинкам Европейского образования, оперативной оценки этих данных и, при необходимости, интеграции их в систему Российского образования в самые кратчайшие сроки.

Обучение на факультете основано на принятой в ЕС концепции двухдипломного образования (Double Degree Curriculum Act, EU Reg Code # JX54007, 2005), полностью отвечает принципам Болонской системы, и не имеет аналогов в практике медицинского образования Российской Федерации.

Партнеры РНИМУ им. Н.И. Пирогова:

1. Университет Милана — договор о сотрудничестве по программе двух дипломов по специальности «Лечебное дело».
2. Университет Турина — договор о сотрудничестве по программе двух дипломов — бакалавриат «Биология».

В настоящее время на международном факультете РНИМУ реализуются следующие образовательные программы:

- специалитет «Лечебное дело»
- бакалавриат «Биология»

Особенности реализации образовательных программ:

1. Общие
 - Обучение проходит на английском языке;
 - Иностранный язык, изучаемый на факультете — итальянский;
 - Малые группы;
 - Бюджетная/договорная формы обучения
2. Специалитет «Лечебное дело» — квота двойных дипломов — 5 дипломов/учебный год. Общая продолжительность обучения 6 лет. В течение 2 лет (4-5 курс) обучаются в Университете Милана.
3. Бакалавриат «Биология» — квота двойных дипломов — 5 в год. Общая продолжительность обучения 4 года. В течение 1 семестра (3 курс) обучаются в Университете Турина.

Образовательные программы двух дипломов, реализуемые на международном факультете РНИМУ им. Н.И. Пирогова полностью соответствуют Образовательным Стандартам РФ и максимально гармонизированы с образовательными программами Университетов-Партнеров, что обеспечивает студентам, обучающимся по программе двух дипломов полную интеграцию в европейское образование без потерь преимуществ российского образования.

Более подробную информацию можно получить на сайте РНИМУ им. Н.И. Пирогова — <http://rsmu.ru/ims.html>

Или

Тел.8 (495) 434-47-76 E-mail: ims@rsmu.ru

А.Р. Билалова¹, В.В. Макашова*², Г.А. Шипулин²¹ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России, Казань, Россия²ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора РФ, Москва, Россия

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЦИРРОЗОВ ПЕЧЕНИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

A.R. Bilalova¹, V.V. Makashova*², G.A. Shipullin²¹ State Budget Educational Institution for Continuing Vocational Education, Kazan state medical academy, Kazan, Russia² Federal Budget Institution of Science, Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia

CLINICAL AND BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS AT THE CIRRHOSIS OF VARIOUS GENESIS

Резюме

Цель исследования. Провести сравнительную характеристику клинико-биохимических показателей у больных циррозом печени алкогольного генеза (ЦП-ХГА) и циррозом печени микст этиологии — ЦП-ХГМ (ВГС+алкоголь).

Материалы и методы. Обследовано 62 больных циррозами печени различной этиологии, у которых проводили общеклинические, иммуногенетические и биохимические исследования.

Результаты. При циррозе печени микст-этиологии (ВГС+алкоголь) достоверно чаще регистрировались больные с 3 генотипом и низкой вирусной нагрузкой. При ЦП класса В по Чайлд-Пью исходные данные биохимических показателей были одинаковы у больных ЦП-ХГА и ЦП-ХГМ, кроме активности АЛТ и АСТ, которые достоверно выше отмечались у пациентов с ЦП-ХГМ. При выписке активность АЛТ и ГГТП регистрировались достоверно выше у больных ЦП-ХГМ, чем у пациентов ЦП-ХГА. При ЦП класса С по Чайлд-Пью исходные показатели, отражающие холестаз — $B_{\text{общ}}$, ГГТП и ЩФ регистрировались достоверно выше при ЦП-ХГА, чем при ЦП-ХГМ, существенно снижаясь и не отличаясь между группами к выписке из стационара, кроме активности ГГТП, которая оставалась значимо выше при ЦП-ХГА, чем при ЦП-ХГМ. Активность ферментов цитолиза (АЛТ, АСТ) в течение всего периода заболевания отмечалась достоверно выше нормальных значений и не зависела от этиологии ЦП.

Заключение. Максимальная степень изменения основных биохимических показателей наблюдается у больных циррозом печени сочетанной этиологии класса В, а при алкогольном генезе — у больных циррозом печени класса С.

Ключевые слова: цирроз печени алкогольного генеза, цирроз печени микст этиологии (ВГС+алкоголь).

Abstract

Purpose of the study. To carry out a comparative description of the clinical and biochemical parameters at patients with cirrhosis of an alcoholic genesis (CP-HGA) and cirrhosis of mixed etiologies — CP-HGM (HCV+ alcohol).

Materials and methods. The study involved 62 patients with cirrhosis of different etiologies, who carries out clinical, immunogenetic and biochemical studies.

Results. Patients with the 3^d genotype and low viral load were registered with cirrhosis of mixed etiologies (HCV+ alcohol). At the cirrhosis Class B for Child-Pugh basic data biochemical parameters were similar in patients with CP-HGA and CP-HGM, but ALT and AST activity, which are significantly higher than observed in patients with CP-HGM. At dismissal, ALT and GGT activities were detected significantly higher in patients with CP-HGM than the CP-HGA. At the cirrhosis Class C for Child-Pugh the baseline, reflecting cholestasis — is total bilirubin, GGT and alkaline phosphatase and were detected significantly higher in the CP-HGA, than with CP-HGM significantly reduced, and there is no differences between the groups to be discharged from the hospital, in addition to the activity of GGT, which it remained significantly higher in the CP-HGA, than with CP-HGM. Cytolytic activity of enzymes (ALT, AST) during the entire period of the disease was observed significantly higher normal values and did not depend on the CP etiology.

Conclusion decision. The maximum rate of change of the basic biochemical parameters is observed in patients with cirrhosis of mixed etiologies Class B for Child-Pugh and at the cirrhosis of an alcoholic genesis — in patients with cirrhosis Class C

Key words: cirrhosis of alcoholic genesis, cirrhosis of mixed etiology (HCV + alcohol).

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-59-67

*Контакты. E-mail: veramakashova@yandex.ru. Телефон: 8(495) 365-05-90

АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, Б_{общ} — билирубин общий, ВН — вирусная нагрузка, ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза, ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ЦП — цирроз печени, ЦП-ХГА — цирроз печени алкогольного генеза, ЦП-ХГМ — цирроз печени микст этиологии, ЩФ — щелочная фосфатаза, ЭФГДС — эзофагогастрофибродуоденоскопия

Введение

Цирроз печени (ЦП) — частая причина снижения и потери трудоспособности, а также летальности в молодом возрасте [3, 8, 9, 10, 12].

Наиболее частыми причинами развития ЦП являются хроническая интоксикация алкоголем (по разным данным от 40–50% до 70–80%) и вирусные гепатиты (прежде всего гепатит С), а также неалкогольный стеатогепатит и аутоиммунные процессы (первичный билиарный цирроз) [1, 3, 8, 9].

Исследования ВОЗ национального бремени болезней показали, что цирроз печени как причина смерти занимает 10-е место в мире и 6-е место в России. За период с 2002 по 2013 г. в России ежегодная смертность от алкогольной болезни, включая алкогольный ЦП, составила 16,3%, что в 3,5 раза выше, чем в США и других экономически развитых странах. Частота ЦП алкогольной этиологии по результатам аутопсии за 2010–2013 гг. в 2 раза выше, чем ЦП другой этиологии [2].

Клинические проявления ЦП чрезвычайно многообразны. Заболевание может манифестировать как острый гепатит или как хроническое активное воспалительное поражение печени, или же в течение нескольких лет и даже десятилетий может оставаться абсолютно бессимптомным и впервые проявляться осложнениями (например, кровотечениями из варикозных вен пищевода или развитием ГЦК). Примерно у 20% больных диагноз ЦП первично устанавливается посмертно на аутопсии [8].

В настоящее время большинство авторов признают, что алкогольно-вирусные ЦП относятся к наиболее быстро прогрессирующим вариантам заболевания, они превосходят по показателям летальности моноэтиологические формы в среднем на 50%. У больных этой группы наиболее часто развивается первичный рак печени [7, 11, 14, 15].

В литературе имеется достаточно много исследований, посвященных циррозам печени (ЦП) в исходе алкогольной болезни печени, меньше работ по ЦП в исходе вирусных и совсем мало в исходе микст-гепатитов. Практически отсутствуют клиничко-лабораторные данные у больных ЦП различной этиологии в сравнительном аспекте. Все это обуславливает дальнейшее изучение клиничко-лабораторных особенностей хронических гепатитов и циррозов печени микст (ВГС+алкоголь) и алкогольной этиологии.

Цель исследования

Провести сравнительную характеристику клиничко-биохимических показателей у больных циррозом печени алкогольного генеза (ЦП-ХГА) и циррозом печени микст этиологии — ЦП-ХГМ (ВГС+алкоголь).

Материалы и методы

В течение 2011–2013 гг. на базе клинической инфекционной больницы № 2 в отделении № 3 г. Москвы (главный врач Мясников В.А.) проводилось комплексное обследование 62 больных циррозами печени различной этиологии. Пациенты были разделены на группы по этиологическому фактору: цирроз печени алкогольного генеза (ЦП-ХГА) — 28 чел., цирроз печени микст генеза (ВГС+алкоголь) — ЦП-ХГМ — 34 чел. Степень печеночно-клеточной недостаточности при ЦП оценивалась в соответствии с классификацией Чайлд-Пью. В группе больных ЦП-ХГА у 10 человек диагностировали ЦП класса В по Чайлд-Пью, у 18 — класс С; при ЦП-ХГМ у 16 — класс В, у 18 — класс С.

Все исследования проводились в строгом соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.) на основании разрешения локального этического комитета ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии. В связи с этим у всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения больных в исследование были: возраст более 18 лет, верифицированный диагноз цирроза печени в стадии декомпенсации класса А и В по Чайлд-Пью (согласно нормам, принятым ВОЗ), пациенты, не употребляющие наркотические средства последние шесть месяцев и не получавшие противовирусную терапию.

Из исследования исключались пациенты моложе 18 лет, имеющие сопутствующий вирусный гепатит В, Д или другие заболевания, вызывающие поражение печени, ВИЧ-инфекцию, туберкулез легких в анамнезе, аутоиммунные, онкологические заболевания, а также беременные женщины.

Все участники исследования заполняли опросник, который является международным официальным

инструментом для определения алкогольной зависимости (Developed by Dr. John Ewing, founding Director of the Bowles Center for Alcohol Studies, University of North Carolina at Cahpel Hill). Для дальнейшего исследования отбирались лишь те пациенты, у которых общий балл по опроснику был 2 или более, что свидетельствует о клинически значимом алкоголизме. Все пациенты были осмотрены психиатром-наркологом, который подтвердил хроническую алкогольную интоксикацию.

Больные циррозом печени алкогольной этиологии были определены как не имеющие вирусной инфекции и с «положительной» анкетой «CAGE».

Клинические методы включали сбор анамнестических данных, объективное обследование, лабораторные исследования: биохимический анализ крови (билирубин общий/прямой, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, холестерин, белок и белковые фракции); иммуногенетические исследования: РНК HCV-качественный и количественный метод ПЦР (АмплиСенс HCV-Монитор), определение наличия а-HCV, а-HDV, HBs-Ag, Hbe-Ag; ультразвуковое исследование органов брюшной полости, по показаниям — рентгенография органов грудной клетки, ЭФГДС.

С целью определения контрольных значений изучаемых параметров было обследовано 30 практически здоровых лиц в возрасте от 25 до 45 лет, давших информированное согласие на обследование, не отличавшихся от больных по полу и возрасту, не имевших по данным анамнеза, результатам биохимических и серологических исследований вирусных гепатитов, а также других заболеваний печени.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью лицензированных программ IBM SPSS Statistics 21.0 и статистического модуля программы Microsoft Excel 2010. Определяли процентное выражение ряда данных, среднюю арифметическую, стандартную ошибку средней арифметической. Для корреляционного анализа использовали методы Спирмена и Пирсона.

Все исследования осуществляли при поступлении в стационар и на 10-14 дни стационарного лечения,

которое проводили по стандартам оказания медицинской помощи департамента здравоохранения г. Москвы ИКБ № 2 от 2008 г.

Результаты исследования

В обеих группах (ЦП-ХГА и ЦП-ХГМ) преобладали мужчины. Средний возраст мужчин в группе П-ХГА — 42,0±4,3, в группе ЦП-ХГМ — 38,8±4,6 лет; женщин — 41,0±3,8 и 45,2±6,3 лет соответственно, т.е. молодого работоспособного возраста.

В стационар больные ЦП-ХГА и ЦП-ХГМ поступали в одинаковые сроки — на 15,4±2,3 и 18,7±1,7 дни дебюта клинических проявлений (нарастание слабости, увеличение живота в объеме, периферические отеки, пожелтение кожи, потемнение мочи). Койко-день при ЦП-ХГА был значимо короче — 16,7±4,6 дней, а при ЦП-ХГМ — 30,8±3,1 дней (р<0,05), что объясняется переводом больных ЦП-ХГА в профильный стационар после получения отрицательных маркеров гепатита С.

Как представлено в табл. 1, из 34 больных ЦП микст этиологии у 25 человек (73,5%) был выявлен 3 генотип вируса, а у 9 (26,5%) — 1 генотип (р<0,05). Низкая вирусная нагрузка (ВН) обнаружена у 31 больного, из них 3 генотип — у 25 чел. (80,6%), у 6 — 1 генотип (19,4%); р<0,001. Таким образом, чаще регистрировали больных, имевших 3 генотип и низкую вирусную нагрузку.

Из сопутствующих заболеваний преобладали болезни желудочно-кишечного тракта, причем чаще у пациентов с ЦП-ХГМ — 100% против 86,7% у больных ЦП-ХГА (р<0,05).

При ЦП-ХГМ класса В по Чайлд-Пью значимо чаще регистрировались хронический холецистит 71,4% против 20% при ЦП-ХГА (р<0,05), хронический гастрит — 71,4% против 20% (р<0,05), хронический бронхит — 31,3% против 0% (р<0,05) соответственно. Внебольничная пневмония, наоборот, достоверно чаще отмечалась при ЦП-ХГА класса В по Чайлд-Пью, чем при ЦП-ХГМ класса В (40% против 0%).

Таблица 1. Распределение больных ЦП-ХГМ по уровню вирусной нагрузки и генотипу

Вирусная нагрузка МЕ/мл	Генотип вируса					Всего больных	
	1 генотип		P ₁₋₃	3 генотип			
	n	%		n	%	n	%
Высокая ≥800 000	3	33,3	>0,05	0	0	3	8,8
P _{н-в}	>0,05			<0,001		<0,001	
Низкая <800 000	6	66,7	>0,05	25	100	31	91,2
Итого	9	26,5	<0,05`	25	73,5	34	100

При ЦП класса С по Чайлд-Пью удельный вес сопутствующих заболеваний был одинаков в обеих группах.

Частота различных клинических симптомов достоверно не различалась при ЦП класса В (табл. 2) и С у больных микст и алкогольной этиологии (табл. 3).

Таблица 2. Удельный вес клинических симптомов у больных ЦП класса В по Чайлд-Пью различной этиологии

Жалобы и объективные симптомы	Группа больных				Достоверность
	ЦП-ХГА n=10		ЦП-ХГМ n=16		Р
	n	%	n	%	
Слабость	10	100	16	100	>0,05
Снижение аппетита	4	40	10	62,5	>0,05
Диспепсические явления	6	60	10	62,5	>0,05
Боли и/или тяжесть в правом подреберье	4	40	7	43,8	>0,05
Изменение характера стула	2	20	5	31,3	>0,05
Головная боль	2	20	7	43,8	>0,05
Кровотечение из носа, десен	2	20	5	31,3	>0,05
Снижение памяти	10	100	13	81,3	>0,05
Нарушение сна	8	80	12	75	>0,05
Желтуха	6	60	13	81,3	>0,05
Асцит	4	40	5	31,3	>0,05
Повышение температуры тела до 37,5	4	40	11	68,8	>0,05
Повышение температуры тела до 38,5	4	40	1	6,3	>0,05
Отеки	2	20	6	37,5	>0,05
Вторичные печеночные знаки	10	100	16	100	>0,05
Контрактура Дюпюитрена	0	0	1	6,3	>0,05
Гематома	0	0	3	18,8	>0,05

Таблица 3. Удельный вес клинических симптомов у больных ЦП класса С по Чайлд-Пью различной этиологии

Жалобы и объективные симптомы	Группы больных				Достоверность
	ЦП-ХГА кл.С по Чайлд-Пью n=18		ЦП-ХГМ кл.С по Чайлд-Пью n=18		Р
	n	%	n	%	
Слабость	18	100	18	100	>0,05
Снижение аппетита	16	88,9	17	94,4	>0,05
Диспепсические явления	14	77,8	17	94,4	0,05
Боли и/или тяжесть в правом подреберье	12	66,7	11	61,1	>0,05
Изменение характера стула	8	44,4	6	33,3	>0,05
Головная боль	10	55,6	13	72,2	>0,05
Кровотечение из носа, десен	6	33,3	4	22,2	>0,05
Снижение памяти	14	77,8	14	77,8	>0,05
Нарушение сна	14	77,8	16	88,9	>0,05
Желтуха	16	88,9	17	94,4	>0,05
Асцит	14	77,8	16	88,9	>0,05
Повышение температуры тела до 37,5	12	66,7	13	72,2	>0,05
Повышение температуры тела до 38,5	2	11,1	3	16,7	>0,05
Отеки	10	55,6	14	77,8	>0,05
Вторичные печеночные знаки	18	100	18	100	>0,05
Контрактура Дюпюитрена	2	11,1	4	22,2	>0,05
Гематома	6	33,3	4	22,2	>0,05

При изучении показателей общего анализа крови (табл. 4) выявлено, что у больных как ЦП-ХГА, так и ЦП-ХГМ **класса В по Чайлд-Пью** при поступлении и при выписке отмечалось достоверное снижение количества эритроцитов ($p<0,05$), гемоглобина ($p<0,05$) и тромбоцитов ($p<0,01$) по сравнению с показателями здоровых лиц. Уровень эритроцитов и гемоглобина регистрировался ниже нормы в течение всего периода пребывания в стационаре и не зависел от этиологии, кроме тромбоцитов, количество которых было достоверно меньше при поступлении у пациентов ЦП-ХГМ, чем у больных ЦП-ХГА — $133,5\pm11,3$ против $181,0\pm19,4$ ($p<0,05$) соответственно. Содержание лейкоцитов было в пределах нормальных значений и не зависело от этиологии.

У больных ЦП-ХГА и ЦП-ХГМ **класса С по Чайлд-Пью** (табл. 5) наблюдалась аналогичная картина — значимое снижение эритроцитов ($p<0,001$), гемоглобина ($p<0,001$), тромбоцитов ($p<0,001$) в течение всего периода лечения. Необходимо отметить, что у пациентов ЦП-ХГА класса С исходный уровень эритроцитов отмечался значимо ниже, чем у больных ЦП-ХГМ класса С — $2,8\pm0,2$ против $3,4\pm0,2$ ($p<0,05$), а уровень лейкоцитов регистрировался достоверно выше показателей не только здоровых лиц, но и по сравнению с пациентами ЦП-ХГМ как при поступлении, так и при выписке — $14,7\pm2,4$ против $8,0\pm0,8$ ($p<0,05$) и $13,5\pm2,6$ против $5,9\pm0,6$ ($p<0,05$) соответственно.

Динамика биохимических показателей у больных **ЦП различной этиологии класса В по Чайлд-**

Пью по среднестатистическим данным представлена в табл. 6. При поступлении они были одинаковы у больных ЦП-ХГА и ЦП-ХГМ, кроме активности АЛТ и АСТ, которые достоверно выше отмечались у пациентов с ЦП-ХГМ — $75,7\pm10,6$ против $33,4\pm5,4$ при ЦП-ХГА ($p<0,01$) и $216,0\pm32,4$ против $114,8\pm21,3$ ($p<0,05$) соответственно. Уровень АЛТ в течение всего периода пребывания в стационаре оставался значимо больше у больных ЦП-ХГМ. Содержание билирубина, активность АСТ и ГГТП значительно уменьшались к выписке из стационара по сравнению с исходным уровнем как при ЦП-ХГА, так и ЦП-ХГМ. Только уровень ГГТП при выписке регистрировался достоверно выше у больных ЦП-ХГМ по сравнению с пациентами ЦП-ХГА — $178,8\pm40,3$ против $47,5\pm1,4$ ($p<0,01$). Значения ЦФ были выше показателей здоровых лиц и не различались между обеими группами.

В связи с большой вариабельностью биохимических показателей был проведен детальный анализ каждого изучаемого параметра в зависимости от степени их повышения. Степень выраженности распределялась следующим образом:

- Б_{общ} — 1 подгруппа — в пределах нормы (N); 2 подгруппа — умеренный уровень — выше N — до 5N; 3 подгруппа — выше 5N;
- АЛТ, АСТ — 1 подгруппа — минимальная активность — >N до 3N, 2 подгруппа — умеренная активность — от 3N до 10N; 3 подгруппа — высокая активность — выше 10N;
- ГГТП — 1 подгруппа — минимальная активность — >N до 5N; 2 подгруппа — умеренная активность от 5N до 20N; 3 подгруппа — высокая активность >20N;

Таблица 4. Показатели общего анализа крови у больных ЦП различной этиологии класса В по Чайлд-Пью

NN п/п	Показатели	Средние значения контрольной группы	ЦП-ХГА кл. В по Чайлд-Пью (1) (M±m) n=10			ЦП-ХГМ кл. В по Чайлд-Пью (2) (M±m) n=16			Р I (1-2)	Р II (1-2)
			I	Р (I-II)	II	I	Р (I-II)	II		
1	Тромбоциты	260,6±10,7	181,0±19,4 ^{NN}	0,1	152,0±37,0 ^N	133,5±19,3 ^{NNN}	0,1	161,7±14,1 ^{NNN}	0,05	0,1
2	Эритроциты	4,5±0,2	3,3±0,4 ^N	0,1	3,1±0,6 ^N	3,6±0,2 ^{NN}	0,1	3,4±0,3 ^{NN}	0,1	0,1
3	Гемоглобин	137,3±2,3	118,6±13,0	0,1	108,7±24,6	119,5±6,1 ^N	0,1	116,7±5,4 ^{NN}	0,1	0,1
4	Лейкоциты	6,6±0,4	10,3±1,8	0,1	8,2±1,3	7,3±0,8	0,1	7,5±0,8	0,1	0,1

Таблица 5. Показатели общего анализа крови у больных ЦП различного генеза класса С по Чайлд-Пью

NN п/п	Показатели	Средние значения контрольн.гр.	ЦП-ХГА кл. С по Чайлд-Пью (1) (M±m) n=18			ЦП-ХГМ кл. С по Чайлд-Пью (2) (M±m) n=18			Р I (1-2)	Р II (1-2)
			I	Р (I-II)	II	I	Р (I-II)	II		
1	Тромбоциты	260,6±10,7	126,9±16,5 ^{NNN}	0,1	150,8±35,4 ^{NN}	118,7±15,3 ^{NNN}	0,1	126,6±15,2 ^{NNN}	0,1	0,1
2	Эритроциты	4,5±0,2	2,8±0,2 ^{NNN}	0,1	3,2±0,1 ^{NNN}	3,4±0,2 ^{NNN}	0,1	3,1±0,2 ^{NNN}	0,05	0,1
3	Гемоглобин	137,3±2,3	103,6±6,4 ^{NNN}	0,1	113,2±5,8 ^{NNN}	111,0±4,6 ^{NNN}	0,1	101,6±4,8 ^{NNN}	0,1	0,1
4	Лейкоциты	6,6±0,4	14,7±3,4 ^N	0,1	13,5±2,6 ^N	8,0±0,8	0,05	5,9±0,6	0,05	0,05

I — Показатели при поступлении
II — Показатели на 2 декаду стационарного лечения
^N — достоверность по сравнению со здоровыми лицами <0,05
^{NN} — достоверность по сравнению со здоровыми лицами <0,01
^{NNN} — достоверность по сравнению со здоровыми лицами <0,001

Таблица 6. Динамика биохимических показателей у больных ЦП различного генеза класса В по Чайлд-Пью (среднестатистические данные)

Показатели	Билирубин общий			АЛТ			АСТ			ГГТП			ЩФ		
Этиология	ЦП-ХГА	Р	ЦП-ХГМ	ЦП-ХГА	Р	ЦП-ХГМ	ЦП-ХГА	Р	ЦП-ХГМ	ЦП-ХГА	Р	ЦП-ХГМ	ЦП-ХГА	Р	ЦП-ХГМ
Период заболевания	n=10		n=16	n=10		n=16	n=10		n=16	n=10		n=16	n=10		n=16
I	108,7±20,4	0,1	166,2±32,3	33,4±5,4	0,01	75,7±10,6	114,8±21,3	0,05	216,0±32,4	556,0±124,4	0,1	653,1±126,7	198,3±21,9	0,1	175,7±15,1
PI-II	0,1		0,1	0,1		0,1	0,1		0,05	0,1		0,05	0,1		0,1
II	86,0±12,6	0,1	140,7±23,8	34,0±5,2	0,01	64,1±9,1	72,5±2,0	0,01	114,8±21,3	269,0±96,4	0,1	307,8±72,4	206,0±7,5	0,1	174,4±22,1
PII-III	0,05		0,01	0,1		0,1	0,1		0,1	0,1		0,1	0,1		0,1
III	44,0±9,7	0,1	51,6±10,7	32,7±6,0	0,05	67,6±13,5	61,0±10,5	0,1	98,4±15,2	47,5±1,4	0,01	178,8±40,3	163,3±38,7	0,1	156,4±12,4
PI-III	0,01		0,01	0,1		0,1	0,05		0,01	0,001		0,01	0,1		0,1

I — Показатели при поступлении
II — Показатели на 10-14 день пребывания в стационаре
III — Показатели к выписке из стационара

ЩФ — 1 подгруппа — в пределах нормы (N); 2 подгруппа — умеренная активность — выше N — до 2N; 3 подгруппа — высокая активность — выше 2N.

Детальный анализ по общему билирубину показал, что при поступлении удельный вес так же, как и содержание $B_{\text{общ}}$ в 1 и 2-й подгруппах не различались между пациентами ЦП-ХГА и ЦП-ХГМ. К выписке доля больных с нормальными значениями $B_{\text{общ}}$ (1 подгруппа) регистрировалась значительно больше при ЦП-ХГА, чем при ЦП-ХГМ– 60% против 12,5% ($p<0,05$). К выписке при умеренно повышенном уровне билирубина (2 подгруппа) достоверно чаще наблюдали пациентов с ЦП в исходе ХГМ по сравнению с ЦП алкогольной этиологии (87,5% против 40%; $p<0,05$). Самый высокий уровень $B_{\text{общ}}$ (3 подгруппа) при поступлении регистрировали при ЦП-ХГМ по сравнению с пациентами ЦП-ХГА — 221,7±35,6 против 136,5±9,6 ($p<0,05$). Аналогично более высокое его среднее значение оставалось и во 2-й декаде пребывания в стационаре — 180,4±23,5 против 109,0±10,7 ($p<0,05$) соответственно. В это же время доля больных ЦП-ХГМ с высоким уровнем $B_{\text{общ}}$ была достоверно больше, чем ЦП-ХГА (68,8% против 20%; $p<0,05$).

Детальный анализ активности АЛТ выявил, что при поступлении было одинаковое количество больных с нормальной и минимальной активностью АЛТ как при ЦП-ХГА, так и ЦП-ХГМ, но значительно больше наблюдалось пациентов ЦП-ХГМ с умеренной активностью АЛТ, в то время, как при ЦП-ХГА таких больных вообще не отмечалось — 18,8% против 0% ($p<0,05$). Значения АЛТ во 2-й декаде пребывания в стационаре регистрировали достоверно выше у больных ЦП-ХГМ, чем при ЦП-ХГА — 63,1±4,9 против 48±2,3 ($p<0,05$), а при выписке — 77,7±10,3 против 42±1,3 ($p<0,05$) соответственно.

Детальный анализ активности АСТ показал, что при поступлении удельный вес больных ЦП-ХГА и ЦП-ХГМ с минимальной и умеренной активностью был одинаков, но доля больных с высокой активностью АСТ отмечалась значительно больше при ЦП-ХГМ, чем при ЦП-ХГА (56,2% против 20%; $p<0,05$), так же, как и ее уровень (305,9±32,5 против 224,0±10,5; $p<0,05$). При выписке, наоборот, удельный вес больных с минимальной активностью чаще регистрировался при ЦП-ХГА, чем при ЦП-ХГМ — 90% против 37,5%; $p<0,05$, одновременно уменьшалась степень ее активности — с 65,8±3,7 до 52,0±3,2; $p<0,05$, в то время как при ЦП-ХГМ она оставалась практически на одном уровне — 68,0±14,6 и 64,7±8,7.

Аналогично у больных ЦП-ХГА с умеренной активностью АСТ (2 п/гр.) к выписке наблюдали значимое уменьшение ее уровня по сравнению с исходными данными (с 133,5±9,8 до 110,0±0,0; $p<0,05$). Кроме того, активность АСТ при ЦП-ХГА была достоверно ниже, чем у пациентов с ЦП-ХГМ — 110,0±0,0 против 133,2±8,8; $p<0,05$) соответственно. Необходимо подчеркнуть, что к выписке при ЦП-ХГМ наблюдалось увеличение удельного веса больных с умеренной активностью АСТ — 25% против 62,5% ($p<0,05$), в то время как при ЦП-ХГА имело место тенденция к их снижению — 40% против 10% ($p>0,05$).

У больных ЦП-ХГМ с высокой степенью активности АСТ (3 подгруппа) отмечалось достоверное снижение к выписке количества больных — с 9 человек до отсутствия таковых, что соответствует 56,2% и 0% ($p<0,05$).

Детальный анализ активности ГГТП выявил, что при поступлении достоверные отличия регистрировали только в подгруппе с умеренной активностью ГГТП. Так, удельный вес больных ЦП-ХГА был до-

стоверно больше, чем пациентов ЦП—ХГМ (60% против 25%; ($p<0,05$) при одинаковых ее значениях.

У больных ЦП-ХГА с минимальной активностью (1 подгруппа) к выписке наблюдалось значимое снижение степени активности ГГТП по сравнению с исходными данными (с $142,5\pm15,5$ до $76,8\pm12,9$; $p<0,04$). Наоборот, при ЦП-ХГМ ее значения оставались на одном уровне и были достоверно выше, чем при ЦП-ХГА ($129,1\pm12,9$ против $76,8\pm12,9$; $p<0,01$). Кроме того, удельный вес больных ЦП-ХГМ в этой подгруппе к выписке достоверно увеличивался по сравнению с исходными данными — 75% против 31,3% ($p<0,05$).

Удельный вес пациентов ЦП-ХГМ с высокой активностью ГГТП (3 п/гр.) к выписке достоверно снизился от 43,7% к 0% ($p<0,05$) за счет увеличения доли больных с ее нормальными значениями — до 75%. Активность ГГТП достоверно снижалась уже во 2-ю декаду только у больных ЦП-ХГА— с $1154,0\pm54,0$ до $888,5\pm19,5$ ($p<0,001$), оставаясь на высоком уровне у пациентов ЦП-ХГМ — $1115,4\pm129,3$ и $1049,0\pm89,9$.

Среднестатистические данные биохимических показателей у больных **ЦП различной этиологии класса С по Чайлд-Пью** представлены в табл.7. Как видно, содержание $B_{\text{общ}}$, ГГТП и ЩФ при поступлении были значимо выше при ЦП-ХГА по сравнению с ЦП-ХГМ: $304,5\pm27,8$ против $198,4\pm33,2$ ($p<0,05$); $600,6\pm96,5$ против $319,8\pm72,5$ ($p<0,05$) и $278,5\pm38,2$ против $165,9\pm15,8$ ($p<0,05$) соответственно. Все они достоверно уменьшались к выписке из стационара как у больных ЦП-ХГА, так и ЦП-ХГМ, кроме ЩФ, активность которой оставалась на одном уровне у пациентов ЦП-ХГМ. При выписке

достоверная разница между группами наблюдалась только в активности ГГТП — $310,4\pm53,7$ при ЦП-ХГА против $153,5\pm32,0$ при ЦП-ХГМ ($p<0,05$).

Активность АЛТ и АСТ у больных обеих групп была значимо выше нормы как при поступлении, так и при выписке и существенно не различалась между группами.

В связи с большой вариабельностью у больных циррозами печени класса С по Чайлд-Пью был проведен детальный анализ биохимических показателей в зависимости от степени их повышения, так же, как и у больных ЦП класса В по Чайлд-Пью.

Детальный анализ уровня $B_{\text{общ}}$ показал отсутствие больных с нормальным содержанием билирубина (1 подгруппа) при ЦП-ХГА, а при ЦП-ХГМ они были единичны. У всех 18 (100%) пациентов ЦП алкогольного генеза при поступлении было высокое содержание билирубина, уровень которого достоверно снижался к выписке — с $304,5\pm27,8$ до $98,3\pm17,6$; $p<0,001$. Наоборот, пациенты с умеренно повышенным количеством $B_{\text{общ}}$ (2 подгруппа) наблюдались только при ЦП-ХГМ класса С по Чайлд-Пью во 2-ю декаду лечения 27,8% против 0% ($p<0,05$) при ХГА и выписке 55,6% против 0% ($p<0,05$) соответственно.

Удельный вес больных ЦП-ХГМ с высоким уровнем $B_{\text{общ}}$ (3 подгруппа) достоверно уменьшался к выписке — с 83,3% до 27,8%; $p<0,05$, в то время как все пациенты ЦП-ХГА оставались в этой подгруппе. Необходимо подчеркнуть, что значения билирубина в данной подгруппе достоверно снижались к выписке, как при ЦП-ХГА, так и при ЦП-ХГМ —

Таблица 7. Динамика биохимических показателей у больных ЦП различного генеза класса С по Чайлд-Пью (среднестатистические данные)

Показатели	Билирубин общий			АЛТ			АСТ			ГГТП			ЩФ		
Этиология	ЦП-ХГА	Р	ЦП-ХГМ	ЦП-ХГА	Р	ЦП-ХГМ	ЦП-ХГА	Р	ЦП-ХГМ	ЦП-ХГА	Р	ЦП-ХГМ	ЦП-ХГА	Р	ЦП-ХГМ
Период Заболев.	n=18		n=18	n=18		n=18	n=18		n=18	n=18		n=18	n=18		n=18
I	304,5±27,8	0,05	198,4±33,2	101,6±30,9	0,1	73,2±9,9	127,3±10,4	0,1	166,7±19,8	600,6±96,5	0,05	319,8±72,5	278,5±38,2	0,05	165,9±15,8
Р I-II	0,1		0,1	0,1		0,1	0,1		0,1	0,01		0,1	0,05		0,1
II	292,8±33,4	0,05	159,6±36,7	55,4±7,8	0,1	54,9±6,8	122,0±10,0	0,1	139,5±19,4	388,4±80,0	0,1	207,7±52,7	173,2±29,0	0,1	162,4±13,1
Р II-III	0,01		0,05	0,1		0,1	0,1		0,1	0,1		0,1	0,1		0,1
III	98,3±17,6	0,1	75,6±14,7	118,3±62,1	0,1	62,2±11,5	144,6±36,2	0,1	125,6±22,5	310,4±53,7	0,05	153,5±32,0	180,7±15,7	0,1	142,5±17,8
Р I-III	0,001		0,01	0,1		0,1	0,1		0,1	0,05		0,05	0,05		0,1

I — Показатели при поступлении
II — Показатели на 10-14 день пребывания в стационаре
III — Показатели к выписке из стационара

с $304,5 \pm 27,8$ до $98,3 \pm 17,6$ ($p < 0,001$) и с $233,6 \pm 32,8$ до $134,8 \pm 23,2$ ($p < 0,05$) соответственно.

Детальный анализ активности АЛТ выявил одинаковый удельный вес пациентов в обеих группах при различной степени активности АЛТ. Ее исходный уровень также не зависел от этиологии ЦП. Однако при выписке высокая степень активности АЛТ (3 подгруппа) регистрировалась достоверно выше при ЦП алкогольной этиологии по сравнению с ЦП-ХГМ класса С по Чайлд-Пью — $366,0 \pm 11,8$ против $143,5 \pm 21,5$ ($p < 0,001$).

Детальный анализ активности АСТ показал, что удельный вес больных ЦП-ХГА и ЦП-ХГМ был одинаков и не зависел от степени активности АСТ во все периоды пребывания в стационаре. Однако минимальные значения АСТ (1 подгруппа) были достоверно выше при ЦП-ХГА, чем при ЦП-ХГМ во 2-й декаде $94,3 \pm 2,0$ против $64,2 \pm 6,6$ ($p < 0,01$) и при выписке $80,8 \pm 4,7$ против $57,7 \pm 9,0$ ($p < 0,05$) соответственно.

Максимальная степень активности АСТ (3 подгруппа) регистрировалась при поступлении у больных ЦП в исходе ХГМ и была достоверно выше, чем у пациентов с ЦП-ХГА ($250,6 \pm 23,1$ против $186,0 \pm 3,6$; $p < 0,05$), а при выписке, наоборот, при ЦП алкогольного генеза ($740,0 \pm 0,0$ против $277,0 \pm 6,0$; $p < 0,001$) соответственно. Кроме того, в группе больных ЦП-ХГМ к выписке отмечалось значимое уменьшение доли пациентов с высокой активностью АСТ ($\geq 5N$) — с $38,9\%$ до $11,1\%$ ($p < 0,05$).

Детальный анализ активности ГГТП показал, что удельный вес больных с минимальной активностью ГГТП (1 подгруппа) регистрировался достоверно больше при ЦП-ХГМ, чем при ЦП-ХГА: при поступлении — $66,7\%$ против $22,2\%$ ($p < 0,05$), на 2-й декаде стационарного лечения — $72,2\%$ против $33,3\%$ ($p < 0,05$), и при выписке $88,9\%$ против $44,4\%$ ($p < 0,05$) соответственно. При этом активность ГГТП при поступлении значимо меньше была при ЦП микст этиологии по сравнению с алкогольной этиологией — $94,6 \pm 12,7$ против $173,0 \pm 0,6$ ($p < 0,001$). Необходимо отметить, что значимое уменьшение степени активности данного показателя в динамике наблюдалось только у больных ЦП алкогольной этиологии — с $173,0 \pm 0,6$ до $122,0 \pm 10,4$ ($p < 0,001$).

Удельный вес больных с умеренной активностью ГГТП (2 подгруппа), наоборот, достоверно больше наблюдался при ЦП-ХГА по сравнению с ЦП-ХГМ на 2-й декаде лечения — $55,6\%$ против $22,2\%$ ($p < 0,05$) и при выписке — $44,4\%$ против $11,1\%$ ($p < 0,05$) при неизменяющемся умеренно высоком ее уровне. При этом у больных ЦП-ХГМ к выписке отмечалось достоверное увеличение степени активности ГГТП — с $276,7 \pm 46,0$ до $457,0 \pm 72,5$ ($p < 0,05$).

Доля больных с максимальным уровнем ГГТП (3 подгруппа) была одинакова при различной этиологии ЦП, но значимое уменьшение к выписке количества больных отмечалось только при ЦП-ХГА — с $33,3\%$ до $5,6\%$ ($p < 0,05$). Степень активности ГГТП на 2-й декаде лечения достоверно выше регистрировалась при ЦП алкогольной этиологии, чем при ЦП-ХГМ — $1004 \pm 11,7$ против $938,0 \pm 0$ ($p < 0,001$).

Обсуждение результатов

Подводя итоги, можно констатировать, что в группах ЦП-ХГМ и ЦП-ХГА преобладали мужчины работоспособного возраста.

При ЦП класса В по Чайлд-Пью сопутствующие заболевания достоверно чаще регистрировались у пациентов ЦП-ХГМ, чем ЦП-ХГА. При ЦП класса С по Чайлд-Пью не отмечалось достоверной разницы между группами по частоте встречаемости сопутствующих заболеваний.

Удельный вес клинических симптомов достоверно не различался между группами как при ЦП класса В по Чайлд-Пью, так и при ЦП класса С.

Изучение общего анализа крови показало, что у **пациентов ЦП класса В и С по Чайлд-Пью** вне зависимости от этиологии были выявлены: достоверное снижение среднего содержания эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов по сравнению с уровнем здоровых лиц. **При ЦП класса В** наиболее низкий исходный уровень тромбоцитов отмечался у больных ЦП микст этиологии по сравнению с показателями пациентов с ЦП-ХГА ($p < 0,05$), что, вероятно, обусловлено образованием из мегакариоцитов костного мозга «слабых» тромбоцитов с измененными свойствами в результате репликации вируса в клетках костномозгового окружения и, как следствие, укорочение срока их жизни [4].

При ЦП класса С по Чайлд-Пью у больных ЦП-ХГА по сравнению с показателями контрольной группы и пациентов с ЦП-ХГМ наблюдался наиболее низкий исходный средний уровень эритроцитов ($p < 0,05$) и достоверно высокое содержание лейкоцитов ($p < 0,05$) как при поступлении, так и при выписке. Сниженное количество эритроцитов при ЦП алкогольного генеза можно объяснить тем, что этанол оказывает непосредственное воздействие на мембраны эритроцитов: уменьшается плотность упаковки фосфолипидов в их мембране, увеличивается относительное содержание холестерина фракции, насыщенных жирных кислот. В результате увеличиваются размеры эритроцитов, изменяется форма с резким снижением фильтрационной способности и, вследствие этого укорачивается срок их жизни с развитием анемии [5, 6, 13].

Среднестатистические данные биохимических показателей при **циррозе печени класса В по Чайлд-Пью** показали, что при поступлении биохимические параметры были одинаковы у больных ЦП-ХГА и ЦП-ХГМ, кроме активности АЛТ и АСТ, которые достоверно выше отмечались у пациентов с ЦП-ХГМ. При выписке активность АЛТ и ГГТП регистрировались достоверно выше у больных ЦП-ХГМ, чем у пациентов ЦП-ХГА.

Таким образом, при ЦП класса В степень изменения основных биохимических показателей также, как и их длительность, была больше у больных ЦП сочетанной этиологии, чем у пациентов с ЦП алкогольной этиологии, что, возможно, связано с наличием двух повреждающих факторов в организме — ВГС и алкоголя.

При анализе биохимических показателей у **больных ЦП класса С по Чайлд-Пью** выяснилось, что исходные показатели, отражающие холестаз — общий билирубин, ГГТП и ЩФ регистрировались достоверно выше при циррозе алкогольного генеза, чем при циррозе в исходе микст-гепатита, существенно снижаясь и не отличаясь между группами к выписке из стационара, кроме активности ГГТП, которая оставалась значимо выше при ЦП-ХГА, чем при ЦП-ХГМ. Активность ферментов цитолиза (АЛТ, АСТ) в течение всего периода заболевания отмечалась достоверно выше значений контрольной группы и не зависела от этиологии ЦП.

Проведенный детальный анализ биохимических показателей у больных ЦП-ХГА и ЦП-ХГМ, **класса С по Чайлд-Пью** в зависимости от степени их повышения показал, что удельный вес пациентов с высоким уровнем $B_{\text{общ}}$, АЛТ, АСТ и ГГТП достоверно чаще регистрировался при ЦП-ХГА по сравнению с ЦП-ХГМ.

Таким образом, выраженность и динамика биохимических показателей у больных ЦП класса В различной этиологии отличается от таковых у пациентов ЦП класса С. Так, детальный анализ показал, что при выписке уровень общего билирубина, активность АЛТ, АСТ, ГГТП были максимально выражены при большем удельном весе у больных ЦП-ХГМ класса В, а при классе С, наоборот, у пациентов ЦП-ХГА.

Выводы

1. При циррозе печени микст-этиологии (ВГС+алкоголь) достоверно чаще регистрируются больные с 3 генотипом и низкой вирусной нагрузкой.

2. Удельный вес клинических симптомов не зависел от этиологии и класса цирроза печени.

3. Максимальная степень изменения основных биохимических показателей наблюдается у больных циррозом печени сочетанной этиологии класса В, а при алкогольном генезе — у больных циррозом печени класса С.

Ⓐ

Список литературы:

1. Белякин С.А., Бобров Н.А., Плюснин С.В. Уровень потребления алкоголя населением и смертность, обусловленная циррозами печени. Как они связаны? Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2009; 5: 3-9.
2. Винницкая Е.В., Киселева А.В. Алкогольная болезнь печени в практике терапевта. Эффективная фармакотерапия. 2014; 7: 22-28.
3. Дядык, А.И. Цирроз печени. Новости медицины и фармации. 2013; 5 (449); 24-31.
4. Корой П.В. Механизмы нарушения и особенности регуляции функции тромбоцитов при хронических заболеваниях печени: дис. ... канд. мед. наук. Ставрополь, 2002; 188 с.
5. Кручинина М.В. Алкогольные поражения печени: взаимосвязь электрических, вязкоупругих характеристик эритроцитов и структуры их мембран. Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. 2008; 6(2): 96-102.
6. Кушнерова Н.Ф., Лесникова Л.Н. Влияние хаурантина на процессы восстановления липидной составляющей мембран эритроцитов после поражения этиловым спиртом. Наркология. 2003; 5: 25-28.
7. Лопаткина Т.Н. Оценка выживаемости и риска развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных циррозом печени сочетанной (вирусной, алкогольной) этиологии. Терапевтический архив. 2002; 2: 44-46.
8. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. Практич. рук. Пер. с нем. Изд. 2-е Москва: ГЭОТАР — МЕД, 2004; 718 с.
9. Мицура В.М. HCV — ассоциированный цирроз печени: клинические проявления и причины неблагоприятных исходов. Клиническая инфектология и паразитология. 2013; 3: 75-82.
10. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы. Спб.: Диалект; Москва: БИНОМ, 2005; 864 с.
11. Хазанов А.И. Современные проблемы вирусных и алкогольных болезней печени. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2002; 2: 6-13.
12. Яковенко, А.В. Цирроз печени: вопросы терапии. Consilium Medicum. 2006; 8(7): 13-17.
13. Ho C. Chronic ethanol intoxication induces adaptive changes at the membrane protein/lipid interface. Biochimica et biophysica acta. 1994; 1189(2): 135-142.
14. Khan M.K. How much does alcohol. Contribute to the variability of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C? J. Gastroenterol. Hepatol. 1998; 13(4): 419-426.
15. Poynard T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. Lancet. 1997; 332(9055): 1457-1462.

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

Н.А. Кошелева*^{1,2}, Е.А. Горохова¹, М.С. Резяпкина¹¹— Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов, Россия²— ГУЗ «Областная клиническая больница», г. Саратов, Россия

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАССЛАИВАЮЩЕЙ АНЕВРИЗМЫ АОРТЫ

N.A. Kosheleva*^{1,2}, E.A. Gorokhova¹, M.S. Rezapkina¹¹— State Educational Institution of High Professional Education «Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky», Saratov, Russia²— Saratov Regional Clinical Hospital of Ministry of Health and Social Development of Saratov Region, Saratov, Russia

THE COURSE OF DISSECTING ANEURYSM OF THE AORTA

Резюме

Цель исследования. Определить особенности течения расслаивающей аневризмы аорты в настоящее время.**Материалы и методы.** Проанализировано 11 историй болезни пациентов с установленным диагнозом расслаивающей аневризмы аорты, поступивших в Областную клиническую больницу г. Саратова за 2015 год.**Результаты.** Наряду с традиционными факторами риска, такими как мужской пол, наличие артериальной гипертензии выявлены и дополнительные факторы риска, в частности, регулярный подъём тяжестей. Определены гендерные особенности в локализации расслаивающей аневризмы: у мужчин более часто расслаивающая аневризма аорты локализуется в брюшном отделе аорты, у женщин в грудном отделе.**Выводы.** Дополнительным фактором риска расслоения грудного отдела аорты у женщин является систематическое поднятие тяжестей.**Ключевые слова:** *расслаивающая аневризма аорты, факторы риска*

Abstract

Research objective. To define features of a course of dissecting aortic aneurysm now.**Materials and methods.** 11 clinical records of the patients with the established diagnosis of dissecting aortic aneurysm who have come to Regional clinical hospital of Saratov for 2015 are analysed.**Results.** Along with traditional risk factors, such as the male, existence of arterial hypertension are revealed also additional risk factors, in particular, regular heavy lifting. Gender features in localization of dissecting aortic aneurysm are defined: at men more often of dissecting aortic aneurysm of an aorta is localized in the abdominal aorta, at women in the thoracic region. **Conclusions.** Additional risk factor of stratification of dissecting aortic aneurysm in the thoracic region at women is the systematic raising of weights.**Key words:** *dissecting aneurysm of the aorta, risk factors*

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-68-70

Введение

Исторические сведения об аневризмах аорты уходят в глубину веков. Впервые расслаивающая аневризма торакоабдоминального отдела аорты была описана во II веке н.э. во времена Галена. Однако и по сей день прижизненная диагностика этого грозного заболевания представляет значительные трудности [1, 2, 3], поскольку клиническая картина расслаивающих аневризм в значительной степени зависит от локализации и протяженности процесса, степени вовлечения в процессе отходящих от аорты сосудов, давле-

ния соседних органов, прорыва крови в окружающие ткани и полости. Таким образом, целью нашего исследования стала оценка клинических особенностей расслаивающей аневризмы аорты в настоящее время.

Материалы и методы

Проанализировано 11 историй болезни пациентов с установленным диагнозом расслаивающей аневризмы аорты, поступивших в ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) за 2015 год.

*Контакты. E-mail: kosheleva2009@yandex.ru.

Результаты и их обсуждение

Среди поступивших в ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) пациентов преобладали мужчины — 7 (63,6%) больных. Средний возраст мужчин — $60,5 \pm 10,3$ лет, женщин — $45,2 \pm 10,2$ лет. Нередко возникали трудности в постановке диагноза. Расслаивающая аневризма аорты при поступлении была установлена только у 2 (18,2%) пациентов, у 4 (36,4%) больных исходно диагностирован острый коронарный синдром, у 1 (9,1%) больного — тромбоэмболия легочной артерии, у 2 (18,2%) пациентов — острая хирургическая патология. В 2 (18,2%) случаях диагноз верифицирован при патологоанатомическом вскрытии. Время до постановки правильного диагноза варьировало от 2,5 часов до 14 суток. В ходе анализа факторов риска было выявлено, что у 6 (54,6%) пациентов имелась артериальная гипертензия, при этом у мужчин чаще (4 — 36,4%), чем у женщин (2 — 18,2%), но антигипертензивную терапию получал только 1 пациент. Избыточная масса тела чаще встречалась у женщин, чем у мужчин. Дисплазия соединительной ткани сердца выявлена у 2 (18,2%) пациентов: у одной пациентки аневризма межпредсердной перегородки, у другой — дополнительные хорды в полости левого желудочка. Среди женщин был выявлен дополнительный фактор риска: регулярный подъем тяжестей, связанный с профессиональной деятельностью (санитарки), в 1 случае — у женщины, имеющей 2-х детей грудного возраста.

Среди всех локализаций наиболее часто встречалась аневризма брюшного отдела аорты (5 больных — 45,5%) и нисходящего отдела аорты (2 пациента — 18,2%) преимущественно у мужчин, расслаивающая аневризма аорты восходящего отдела — у 4 (36,4%) пациентов, при этом чаще у женщин (рис. 1). На наш взгляд, более частая локализация аневризм в брюшном отделе аорты обусловлена более ранним развитием атеросклероза у мужчин, который, в первую очередь, поражает именно брюшной отдел [5].

Частым осложнением расслаивающей аневризмы аорты было развитие гемоперикарда — 4 (36,4%) случая, в 1 случае с тампонадой, развитие гемоторакса — 2 (18,2%) случая, забрюшинные гематомы — 3 (27,3%). Без осложнений расслаивающая аневризма аорты протекала только у 2 (18,2%) пациентов.

Исходы развития расслаивающей аневризмы аорты: выжило 6 (54,5%) пациентов, умерло 5 (45,5%) больных. Такое соотношение выживших и погибших пациентов согласуется и с данными литературы [3, 4].

В качестве примера приводим клинический случай. Пациентка К. 53 лет поступила в приёмное отделение с жалобами на давящие, раздирающие боли за грудной, длительностью около 2 часов, тошноту, слабость, нарушение зрения. Из анамнеза заболевания известно, что в течение длительного времени отмечает повышение АД до 220 и 140 мм рт. ст. максимально, однако антигипертензивной терапии не принимала. Коронарные боли ранее не беспокоили, нарушений ритма не отмечала. В течение последних 1,5 месяцев после перенесённого бронхита стала беспокоить одышка смешанного характера при физической нагрузке. Ухудшение состояния в течение 2-х часов, когда возникли давящие, раздирающие боли за грудиной, на фоне чего потеряла сознание. Бригадой машины скорой медицинской помощи была доставлена в приёмное отделение. Из анамнеза жизни обращает на себя внимание наличие сахарного диабета 2 типа в течение 3-х лет, по поводу чего принимает метформин 1000 мг на ночь. Объективно: пациентка избыточного питания, ИМТ — $28,0 \text{ кг/м}^2$. Т тела — $36,0^\circ\text{C}$, кожные покровы умеренно бледные. Дыхание поверхностное, ЧДД — 20 в минуту, отмечается одышка смешанного характера. При сравнительной перкуссии без особенностей, при аускультации жёсткое дыхание, хрипов нет. Область сердца визуально не изменена, перкуторно границы сердца в норме, при аускультации тоны сердца приглушены, аритмичны, ЧСС — 140 ударов в минуту, пульс — 120 в минуту, дефицит пульса 20 в минуту. АД 130 и 80 мм рт. ст. По другим органам и системам без патологии. На ЭКГ выявлена фибрилляция предсердий, тахисистолическая форма. С учётом полученных данных пациентка госпитализирована в отделение реанимации с диагнозом: ИБС. Острый коронарный синдром (ОКС) без подъёма сегмента ST. Артериальная гипертензия 3 стадия, риск 4.

Фоновое заболевание: Сахарный диабет 2 типа.

Осложнения: Н I (ФК II). Персистирующая впервые возникшая фибрилляция предсердий.

Учитывая выраженную головную боль, тошноту, головокружение, нарушение зрения, было необходимо исключить инфаркт головного мозга в бассейне

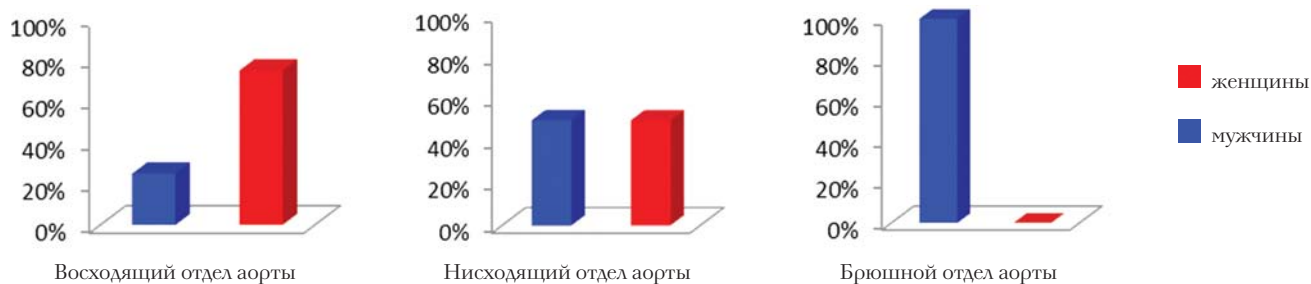


Рисунок 1. Гендерные особенности локализации расслаивающей аневризмы аорты

задней мозговой артерии. В связи с этим пациентка консультирована неврологом, нейрохирургом, выполнено МРТ. Данных за острое нарушение мозгового кровообращения не получено.

В ходе лабораторно-инструментальных исследований получены следующие результаты: ОАК — лейкоцитоз $15,6 \cdot 10^9$ со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до 12, СРБ — 22,8 мг/л; маркёры некроза миокарда: тропонин, миоглобин — отрицательные, КФК — 120,5 Е/л, КФК МВ — 24,2 Е/л. На ЭКГ — фибриляция предсердий с ЧСС 91 в минуту, нормальное положение электрической оси сердца, отсутствует должное нарастание зубца R в отведениях V_1 – V_4 . По данным ЭхоКГ — диффузная гипокинезия, снижение ФВ ЛЖ до 36,1%, сочетанный аортальный порок с преобладанием тяжёлой аортальной регургитации, значительное количество жидкости в полости перикарда. С учётом данных анамнеза наличие ОКС представлялось маловероятным.

При динамическом проведении ЭхоКГ — ФВ ЛЖ 47%, в восходящем отделе аорты, дуги до левой подключичной артерии выявлена гиперэхогенная линейная структура — отслойка интимы. В связи с полученными данными для исключения разрыва аорты пациентке проведено КТ-ангиография аорты с контрастированием. При исследовании по переднему краю восходящего отдела аорты выявлен двойной контур до уровня отхождения брахиоцефального ствола (пульсация сосуда). С учётом результатов исследования наиболее вероятным представлялся диагноз:

Основное заболевание: Атеросклероз аорты, аневризма восходящего отдела аорты с начинающимся расслоением. Сочетанный аортальный порок: аортальная недостаточность III степени, аортальный стеноз I степени. Вероятный инфекционный эндоартит. Артериальная гипертензия 3 стадия, риск 4. Гипертоническое сердце III стадии. Относительная недостаточность митрального клапана III ст., трикуспидального клапана II ст. Лёгочная гипертензия I ст.

Фоновое: Сахарный диабет 2 типа. Нефропатия (диабетического, гипертонического) генеза. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца: аневризма средней трети межпредсердной перегородки с тромбом без сброса.

Осложнения: Н II А, ФК III. Выпотной перикардит. Персистирующая, впервые выявленная фибриляция предсердий. Желудочковая экстрасистолия.

Пациентка была консультирована кардиохирургом, затем успешно прооперирована в ФЦССХ им. Бакулева.

В данном клиническом случае расслоение восходящего отдела аорты развилось у женщины 53 лет. Предрасполагающими факторами явились дисплазия соединительной ткани и неконтролируемое течение артериальной гипертензии. Учитывая давящие, раздирающие боли за грудиной в течение 2 часов, потерю сознания, наиболее вероятным диагнозом

при поступлении представлялся острый коронарный синдром. Однако несоответствие между клинической картиной и данными инструментальных методов способствовали повторному проведению ЭхоКГ, где опытным специалистом было заподозрено расслоение восходящего отдела аорты, подтвержденное по данным КТ ангиографии с контрастированием.

Можно предположить, что важный вклад в развитие заболевания внесли особенности профессии пациентки (работает уборщицей, постоянно приходится поднимать тяжести); помимо характеристик самой аорты значительный вклад в развитие расслаивающей аневризмы аорты вносят сократимость и ударный объем левого желудочка, поскольку для формирования расслоения более важна скорость повышения давления, чем абсолютные цифры давления в аорте. При резком увеличении сердечного выброса происходит внезапное повышение напряжения в стенке аорты, что может привести к надрыву интимы [6]. В тоже время, из анамнеза известно, что у пациентки развился гипертонический криз, который можно рассматривать как разрешающий фактор для развития расслаивающей аневризмы аорты.

Выводы

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует трудности диагностики расслаивающей аневризмы аорты, что ещё раз подчёркивает необходимость комплексной оценки всех клинических симптомов, факторов риска развития данного заболевания, адекватное обследование пациента, включая при необходимости проведение КТ-ангиографии, как наиболее точного метода подтверждения верификации повреждения аорты.

А

Список литературы:

1. Аншелевич Ю.В., Сорокина Т.А., Беккер Ф.А. Причины диагностических ошибок при расслаивающей аневризме аорты и ее разрыве. Сов. медицина. 1982; 3: 88–90.
2. Дедуль В.И., Серафинович И.А. Трудности и ошибки в диагностике расслаивающей аневризмы аорты. Практикующему врачу. Журнал ГГМУ. 2004; 4: 62–66.
3. Руднева Л.Ф., Иваненко В.Н. Расслаивающая аневризма аорты. Сов.мед. 1981; 1: 94–96.
4. Руксин В.В. Неотложная кардиология: руководство для врачей. 6-е изд. перераб. и доп. СПб Невский Диалект; М: Бином. Лаборатория знаний Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2007; 512 с. с ил.
5. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. 5-е изд., стер.-М.: Литтерра, 2010; 880 с.
6. Prokop E.K., Palmer R.F. Hydrodynamic forces in dissection aneurysms. Circ. Res. 1970; 27 (1): 121–127.

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

Л.М. Фархутдинова*¹, М.А. Иванова², В.Ф. Туник^{1,2}¹ — Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия² — Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, г. Уфа, Россия

ГИПОПАРАТИРЕОЗ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

L.M. Farkhutdinova*¹, M.A. Ivanova², V.F. Tunik^{1,2}¹ — Bashkir State Medical University, Ufa, Russia² — Republican Clinical Hospital named after GG Kuvatova, Ufa, Russia

HYPOPARATHYROIDISM: MODERN CONCEPTS AND ANALYSIS OF A CLINICAL CASE

Резюме

Статья освещает современные представления об этиопатогенезе, клинике, диагностике и лечении гипопаратиреоза. Отражены патофизиологические механизмы формирования клинических симптомов заболевания. Проанализирован клинический случай гипопаратиреоза аутоиммунного генеза.

Ключевые слова: гипопаратиреоз, гипокальциемия, гиперфосфатемия, паратгормон, судорожный синдром.

Abstract

The article deals with modern concepts of etiopathogenesis, clinic, diagnosis and treatment of hypoparathyroidism. Pathophysiological mechanisms of clinical symptoms are described. The paper contains the analysis of autoimmune hypoparathyroidism clinical case.

Key words: hypoparathyroidism, hypocalcemia, hyperphosphatemia, parathyroid hormone, convulsions.

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-71-76

ПТГ — паратгормон

Гипопаратиреоз — это недостаточность паращитовидных желез, характеризующаяся развитием гипокальциемии и судорожного синдрома. Распространенность заболевания составляет 1–2 случая на тысячу населения.

История вопроса

Во второй половине XIX в. после появления наркоза (1846) значительно возросло количество операций на щитовидной железе, при проведении которых наблюдался судорожный синдром. В конце XIX в. Сендстрем (1880) впервые доказал, что паращитовидные железы являются самостоятельным эндокринным органом, а не добавочными тиреоидными железами, как считали ранее¹.

В начале XX в. Эрдгейм (1906) установил связь удаления паращитовидных желез у экспериментальных

животных с развитием судорог, которые купировались введением экстракта из удаленных желез, а Мак Коллум (1908) обнаружил снижение кальция при паратиреоидэктомии. Благодаря этим открытиям была выяснена причина судорог при повреждении паращитовидных желез и сформированы начальные представления об их функции.

В 1925 г. Коллип впервые выделил паратгормон (ПТГ), а его структура, синтез, секреция и механизм действия стали известны спустя еще почти 50 лет — в 1972 [3, 10, 12].

Анатомо-физиологические сведения

Четыре паращитовидные железы располагаются по задней поверхности щитовидной железы, у ее верх-

* Контакты E-mail: farkhutdinova@gmail.com. Телефон: (437) 272-61-79.

¹ Щитовидная железа описана во II в. древнеримским врачом Галеном.

них и нижних полюсов. Это округлые образования диаметром около 5 мм и массой до 50 мг.

Основная роль секретируемого парацитовидными железами ПТГ заключается в регуляции уровня кальциемии, которая осуществляется по принципу обратной отрицательной связи: при снижении содержания кальция в крови продукция гормона возрастает, а при увеличении уровня кальциемии — уменьшается. Кальцийчувствительные рецепторы паратиреоцитов реагируют даже на небольшое снижение концентрации кальция очень быстро — в течение минут, повышая секрецию паратгормона.

Уровень кальциемии поддерживается благодаря влиянию ПТГ на костную ткань, почки и кишечник — органы, от которых зависит обмен кальция в организме: костная ткань является основным кальциевым депо, от состояния кишечника зависит активность абсорбции макроэлемента, а в почках регулируется его элиминация.

В костной ткани под действием ПТГ повышается активность остеокластов, что приводит к высвобождению кальция в кровь. В почках ПТГ увеличивает реабсорбцию кальция и выведение фосфора. Кальций с фосфатами образует комплексные соединения, поэтому фосфорурический эффект также способствует возрастанию уровня кальциемии. Повышение абсорбции кальция в кишечнике опосредовано способностью ПТГ стимулировать образование почечной 1-гидроксилазы, обеспечивающей превращение 25-гидроксивитамина Д ($25(\text{ОН})\text{Д}$) в активную форму — $1,25\text{-дигидроксивитамин Д}$ ($1,25(\text{ОН})_2\text{Д}$).

Под действием ПТГ поддерживается градиент концентрации кальция во внеклеточной жидкости, где его количество в 10 000 раз выше, чем внутри клетки².

Для секреции ПТГ необходим оптимальный уровень магния крови (0,7–1,2 ммоль/л): гипомagneмия вызывает снижение продукции гормона [1, 2, 14].

Этиология

Гипопаратиреоз является результатом повреждения парацитовидных желез вследствие оперативного вмешательства или аутоиммунного процесса. В редких случаях заболевание обусловлено генетическими нарушениями.

Тиреоидэктомия сопровождается развитием паратиреоидной недостаточности примерно в 1% случаев. В связи с коротким полупериодом жизни гормона, около 5 минут, удаление парацитовидных желез

в ходе операции практически сразу проявляется судорогами. Однако основной причиной послеоперационного гипопаратиреоза является нарушение кровоснабжения парацитовидных желез из-за фиброза в зоне хирургического вмешательства. В таких случаях симптомы гипокальциемии появляются через 2–3 недели после операции. При обратимом нарушении кровоснабжения послеоперационная гипокальциемия носит преходящий характер и длится не более 3 месяцев.

Причиной гипопаратиреоза может стать также хирургическое лечение парааденомы, поскольку гиперфункция одной парацитовидной железы вызывает атрофию трех других.

Благодаря совершенствованию хирургии зоба, история которого насчитывает уже более 200 лет (первая тиреоидэктомия в мире проведена в конце XVIII в., в России — в 1804), доля тиреоидэктомии в этиологической структуре гипопаратиреоза уменьшается. Вместе с тем возрастает значение аутоиммунного процесса в ткани парацитовидных желез с развитием их гипофункции.

В редких случаях (1 на 15 000 новорожденных) недостаточность паратиреоидной функции является следствием множественной аутоиммунной эндокринной патологии — аутоиммунного полигланулярного синдрома 1-го типа, включающего кандидоз, гипопаратиреоз, гипокортицизм. Данный синдром обусловлен генетической мутацией и манифестирует в детском возрасте.

Гипопаратиреоз у новорожденных наблюдается при патологии органогенеза, поэтому сопровождается другими аномалиями развития плода: незаращение губы и твердого неба, дисплазия ушных раковин и пороки сердца — при синдроме ди Джорджа; неврогенная глухота и почечная дисплазия — при Баркат-синдроме [5–8, 10].

Патогенез

При снижении продукции ПТГ уменьшается абсорбция кальция в кишечнике, реабсорбция кальция в почках и его доступность из костной ткани, что приводит к гипокальциемии. Гипокальциемия сопровождается выходом калия из клеток во внеклеточное пространство вследствие реципрокных отношений между макроэлементами, что приводит к деполяризации клеточной мембраны и повышению нервно-мышечной возбудимости. В результате даже незначительные раздражители вызывают развитие судорог.

Рецепторы к ПТГ имеются в различных органах и тканях, и при длительном течении гипопаратиреоза

² Концентрация кальция в цитоплазме клетки человека составляет 10^{-4} ммоль/л, в межклеточной жидкости — 2,5 ммоль/л.

за нарушение выведения кальция из клеток способствует формированию кальцинатов, прежде всего в хрусталике глаза и ткани мозга — в базальных ганглиях³ и мозжечке [3, 4, 11].

Клиника

Основной симптом гипопаратиреоза — гипокальциемические судороги, чаще в поперечно-полосатой скелетной мускулатуре. Наиболее характерны судороги мышц лица (сводит челюсти, сжимаются губы, больной может непроизвольно показывать язык, гримасничать), мышц-сгибателей верхних и нижних конечностей, поэтому данные проявления получили целый ряд образных названий: «рыбий рот», «сардоническая улыбка», «рука акушера», «конская стопа». Реже вовлекаются мышцы туловища, диафрагмы. Судорожный синдром длится от нескольких минут до часов и отличается выраженной болезненностью.

Судорогам предшествуют парестезии — онемение вокруг рта, пальцев кистей и стоп, чувство «ползания мурашек», а также похолодание конечностей, боли в мышцах, скованность и тугоподвижность суставов. Провоцирующими факторами являются физическая и эмоциональная нагрузка, переохлаждение или перегревание, острое заболевание или обострение хронической болезни, интоксикация, беременность, лактация и др. Характерно более частое развитие судорожного синдрома в зимне-весенний период, когда дефицит кальция более выражен на фоне недостаточности витамина Д.

Распространение судорог на гладкую мускулатуру внутренних органов может приводить к развитию жизнеопасных нарушений. Так, сокращение дыхательной мускулатуры обуславливает ларингоспазм, бронхоспазм вплоть до асфиксии. Гипокальциемия вызывает спазм венечных артерий с болевым синдромом, имитирующим стенокардию, а также аритмию, в том числе фибрилляцию желудочков. Со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдаются нарушение глотания, пилороспазм, рвота, боли в животе, учащенный стул.

К неврологическим проявлениям гипокальциемии относятся приступы мигреноподобной головной боли, эпилептиформных судорог, повышенной возбудимости, эпизоды оцепенения, внезапной потери сознания.

При длительном течении гипопаратиреоза судорожный синдром прогрессирует и сопровождается формированием кальциноза в органах и тканях, в первую очередь, как отмечалось выше, в ткани

глаза и мозга. Катаракта становится причиной оперативных вмешательств, а кальцинация базальных ядер головного мозга, или синдром Фара, проявляется паркинсонизмом, тремором. Следует отметить, что катаракта и синдром паркинсонизма, представляющие собой гериатрическую патологию, при гипопаратиреозе развиваются в более раннем возрасте.

В дальнейшем наблюдаются остеосклероз, обызвествление реберных хрящей, кальцинация сосудов, связок, сухожилий и т.д. Гипопаратиреоидные трофические нарушения обуславливают также повышенную жесткость волос, их выпадение, раннее поседение, огрубение кожи, ломкость ногтей, дефекты зубной эмали, очаги обызвествления в стенках сосудов, подкожной клетчатке, связках, сухожилиях [3, 9, 10].

Классификация

Выделяют латентную форму гипопаратиреоза, когда течение заболевания бессимптомное и диагноз устанавливается по лабораторным данным, и манифестную — при наличии типичных клинических проявлений.

Диагностика

Диагностика гипопаратиреоза парациотовидной железы у оперированных больных не представляет больших сложностей, так как связь судорожного синдрома с операцией у таких больных очевидна. В отличие от послеоперационного, аутоиммунный гипопаратиреоз долгое время протекает латентно, прогрессирует постепенно и во многих случаях диагностируется на стадии развития осложнений, среди которых наиболее значимое — кальцификация базальных ганглиев.

Клиническая диагностика гипопаратиреоза основывается на выявлении судорожного синдрома по жалобам больного, характерным гипокальциемическим симптомам в анамнезе.

Судорожную готовность мышц оценивают по следующим признакам:

- симптом Хвостека — сокращение мышц лица при постукивании над верхнечелюстной дугой в месте выхода лицевого нерва;
- симптом Труссо — появление судорог в кисти («рука акушера») через 1–2 мин после сдавления плеча жгутом или манжетой для измерения артериального давления.

Вспомогательное диагностическое значение при осмотре имеет обнаружение трофических нарушений, изменений нервной системы.

³ Кальцификация базальных ганглиев впервые описана в 1991 г.

Диагноз гипопаратиреоза верифицируется лабораторно: уровень в крови кальция, фосфора и ПТГ. Для выявления гипокальциемии могут потребоваться 2-3-х кратные исследования. Более доступным является определение в крови концентрации общего кальция⁴, при сомнительных результатах и гипоальбуминемии определяют содержание ионизированного кальция.

При гипопаратиреозе выявляют снижение уровня кальция и ПТГ наряду с повышением содержания фосфора. Сниженное содержание кальция в сочетании с увеличенной концентрацией фосфора является патогномоничным для гипопаратиреоза. Уменьшение в крови кальция и фосфора характерно для дефицита витамина Д, основными причинами которого является недостаток питания, инсоляции и мальабсорбция.

Интерпретация результатов исследования ПТГ возможна только при одновременном определении уровня кальция крови, поскольку важным является их соотношение. Низкий уровень кальциемии наряду с низконормальным содержанием ПТГ отражает недостаточность функции паращитовидных желез, поскольку при их сохранной функции уровень гормона в таких случаях повышен.

Дополнительное значение для диагностики имеет выявление в крови пониженного уровня остеокальцина (маркер костеобразования) и $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ при нормальном содержании $25(\text{OH})\text{D}$. Возможен также лимфоцитоз, эозинофилия, гиперглобулинемия. Антитела к ткани паращитовидной железы обнаруживают в 30% случаев при изолированном гипопаратиреозе и в 40% — при аутоиммунном полигландулярном синдроме 1-го типа. В части случаев выраженная гипокальциемия может сопровождаться уменьшением в крови уровня магния.

По данным электрокардиографии (ЭКГ) характерно удлинение интервала QT, отражающее увеличенный период сокращения желудочков сердца. Рентгенография костей позволяет обнаружить остеосклероз, компьютерная томография головного мозга — очаги кальцификации [1, 2, 5, 9, 14].

Лечение

Заключается в коррекции гипокальциемии. Основным источником кальция в пище являются молочные продукты. Для медикаментозной терапии применяется активная форма витамина Д (альфа-кальцидол), поскольку нативный витамин Д при

гипопаратиреозе малоэффективен. Суточная доза препарата — 0,5–3 мкг, при подборе дозы содержание кальция в крови определяется 1 раз в 3 дня, при поддерживающей терапии — 1 раз в месяц. Целевой уровень кальциемии — нижняя граница диапазона нормы.

В неотложных ситуациях (генерализованные судороги, выраженные мышечные спазмы, ларингоспазм, нарушение сердечного ритма, потеря сознания) внутривенно болюсно вводится глюконат кальция 10% 10 мл со скоростью не более 2 мл в минуту, при необходимости — повторно или внутривенно капельно в 100 мл физиологического раствора. При выявлении гипомагниемии применяется сульфат магния 25% 5–10 мл внутримышечно или внутривенно. После купирования тяжелых симптомов переходят на пероральную терапию альфакальцидолом. При тяжелом судорожном синдроме у детей возможно применение заместительной терапии паратгормоном. Методика и показания к применению трансплантации паращитовидной железы в настоящее время на стадии изучения.

При динамическом наблюдении за больными гипопаратиреозом осмотр эндокринолога рекомендует 3–4 раза в год, офтальмолога — 2 раза в год. Компьютерная томография головного мозга проводится по показаниям. При своевременной диагностике и адекватном лечении прогноз благоприятный [4, 10, 13].

Представляем вниманию читателей клиническое наблюдение

Пациентка, 61 года, обратилась за консультацией к неврологу с жалобами на периодические головные боли, которые беспокоят ее в течение 5 лет. При активном расспросе отмечает, что последний год время от времени у нее сводит руки.

Из анамнеза: в 30-летнем возрасте диагностирован диффузный токсический зоб, проведена тиреоидэктомия, в возрасте 58 лет оперирована на оба глаза по поводу катаракты. Месяц назад во время прогулки с сыном у больной внезапно как будто перестало слушаться тело, она не могла идти, ноги не двигались. По «скорой помощи» пациентка была госпитализирована в неврологическое отделение городской больницы с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения.

Больной проведены клиническое исследование крови и мочи, биохимический анализ крови (за исключением показателей кальция и фосфора), коагулограмма, по результатам которых отклонения не

⁴ Отражает суммарное содержание кальция ионизированного (55 %), связанного с белком (35 %) и с низкомолекулярными анионами (10 %). Основной белок, связывающий кальций — альбумин.

выявлены. Инструментальные исследования включали ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковую доплерографию магистральных артерий головы, магнитно-резонансную томографию головного мозга. По данным ЭКГ обнаружено удлинение интервала QT, по результатам магнитно-резонансной томографии — кальцинация базальных ганглиев (см. рис. 1).

Установлен диагноз: транзиторная ишемическая атака в вертебро-базиллярном бассейне с вестибулоатактическим синдромом на фоне атеросклероза сосудов головного мозга, энцефалопатия сочетанного генеза (дисметаболическая, дисциркуляторная) с двусторонней пирамидно-церебеллярной недостаточностью, декомпенсация.

Назначена дезагрегантная (аспирин), гиполипидемическая (вазатор), нейропротективная (глицин), вестибулолитическая (беттагистин), противосудорожная (карбамазепин) и метаболическая терапия (калия хлорид и магния сульфат инфузионно). Самочувствие больной нормализовалось в первый день нахождения в стационаре, но через неделю во время разговора с сыном по телефону у нее пропал голос, речь стала невнятной, появилось чувство спазма в горле, свело руки. После внутривенного капельного введения сульфата магния перечисленные симптомы купировались.

По истечении 10-дневного курса лечения больная выписана домой с рекомендацией наблюдения невролога по месту жительства, приема антиагрегантов, вазоактивных и нейротропных препаратов.

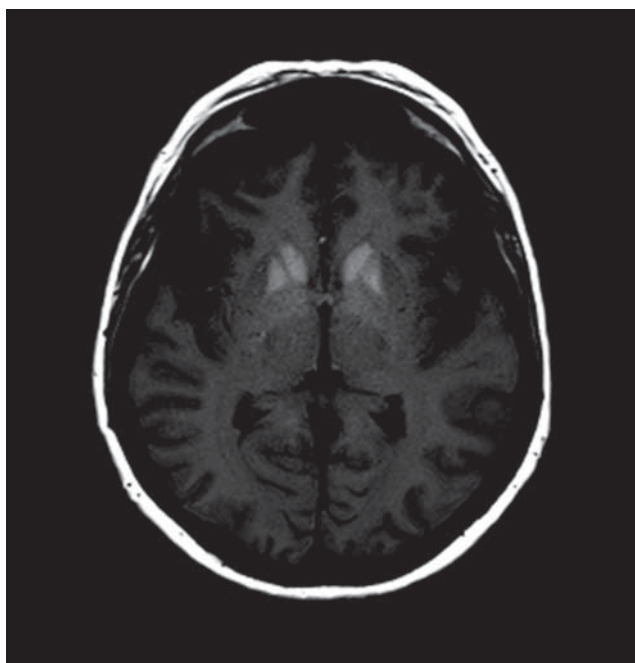


Рисунок 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга. Кальцинация базальных ганглиев.

Однако через несколько дней после выписки из стационара у женщины во время еды снова появился спазм в горле, пропал голос, свело руки. Родственники вызвали скорую помощь и после внутривенного введения сульфата магния вновь самочувствие нормализовалось. Больная была вынуждена повторно обратиться за консультацией к неврологу.

Учитывая признаки судорожного синдрома, тиреоидэктомии и катаракту в анамнезе, удлинение интервала QT по данным ЭКГ и наличие кальцинатов в ткани головного мозга по результатам магнитно-резонансной томографии головного мозга, неврологом был предположен диагноз гипопаратиреоз и назначено исследование крови на содержание кальция, фосфора и ПТГ.

Лабораторные данные подтвердили диагноз: общий кальций — 1,34 ммоль/л (2,2–2,65, здесь и далее в скобках указан диапазон референсных значений), ионизированный кальций — 0,56 ммоль/л (1,05–1,3), фосфор — 2,63 ммоль/л (0,81–1,45), ПТГ — 0,77 пмоль/л (1,6–6,9).

Больная направлена на консультацию к эндокринологу, рекомендовавшему прием альфакальцидола и употребление продуктов, богатых кальцием.

В данном случае у больной имеет место аутоиммунный гипопаратиреоз, что подтверждает длительное латентное течение болезни. Наличие диффузного токсического зоба в анамнезе свидетельствует о предрасположенности к аутоиммунной патологии, а тиреоидэктомия может быть дополнительным триггером аутоиммунного процесса [6–8].

Обращает внимание также, что в анализируемом клиническом случае катаракта потребовала оперативного вмешательства в возрасте 58 лет, в то время как средний возраст развития данного заболевания — 65 лет.

Следует отметить, что при подозрении на гипопаратиреоз наличие таких симптомов гипокальциемии, как преходящие парестезии, мышечные спазмы, следует уточнять активно, поскольку больные не всегда придают этим признакам должное значение.

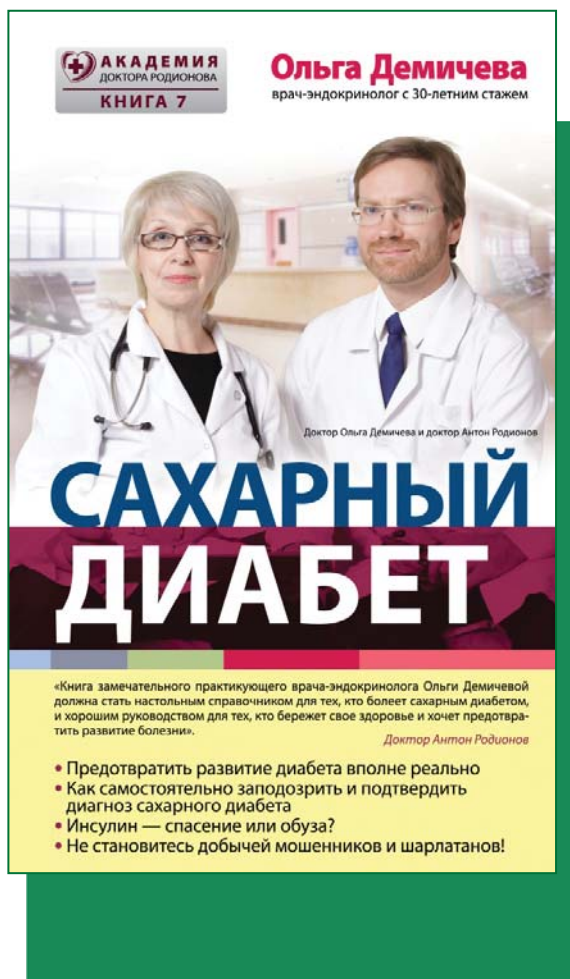
Приведенный пример показывает, как важна интерпретация удлиненного интервала QT на ЭКГ и кальцинатов в ткани головного мозга по данным визуализирующих исследований для диагностики гипопаратиреоза.

Следует подчеркнуть, что диагноз гипопаратиреоза основывается на доступных лабораторных исследованиях, а своевременное адекватное лечение обеспечивает благоприятный прогноз.

Список литературы:

1. Кеттайл В.М., Арки Р.А. Патофизиология эндокринной системы. Пер. с англ. М.: Изд-во БИНОМ, 2007; 336 с.
2. Климин В.Г., Черешнев В.А., Черешнева М.В., Юшков Б.Г. Эндокринная регуляция физиологических функций. Екатеринбург: Изд-во Уральское отделение РАН, 2001; 102 с.
3. Петунина Н.А., Трухина Л.В. Болезни щитовидной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; 216 с.
4. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. Под общ. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: Литерра, 2013; 1024 с.
5. Симакина О.В., Латкина Н.В., Кузнецов Н.С. Факторы, определяющие развитие гипокальциемии у пациентов с болезнью Грейвса после тиреоидэктомии. Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2014; 10(2): 43–48.
6. Фархутдинова Л.М. Диффузный токсический зоб. Уфа: АН РБ, Гилем, 2012; 140 с.
7. Фархутдинова Л.М., Аллабердина Д.У., Гайсарова Г.А. и др. Диффузный токсический зоб — системное аутоиммунное заболевание. Врач. 2011; 9: 27–30.
8. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Климин В.Г., Лебедева Е.В. Иммунофизиология. Екатеринбург: Изд-во Уральское отделение РАН, 2002; 258 с.
9. Шустов С.Б., Халимов Ю.Ш., Труфанов Г.Е. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии. СПб.: Элби-СПб, 2010; 296 с.
10. Эндокринология : Руководство для врачей. Под ред. В.В. Потемкина. М.: ООО Изд-во «Медицинское информационное агентство», 2013; 776 с.
11. Chapman D.B., French C.C., Leng X. et al. Parathyroid hormone early percent change: an individualized approach to predict postthyroidectomy hypocalcemia. Am. J. Otolaryngol. 2012; 33: 216–220.
12. Cusano N.E., Rubin M.R., Sliney J. Jr., Bilezikian J.P. Mini-review: new therapeutic options in hypoparathyroidism. Endocrine. 2012; 41(3): 410–414.
13. Díaz-Soto G., Mora-Porta M., Nicolau J. et al. Efficacy and safety of long term treatment of unresponsive hypoparathyroidism using multipulse subcutaneous infusion of teriparatide. Metab. Res. 2012; 44(9): 708–711.
14. Upadhyay J., Steenkamp D.W., Milunsky J.M. The syndrome of hypoparathyroidism, deafness, and renal anomalies. M. Endocr. Pract. 2013; 19(6): 1035–1042.

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



В издательстве ООО «Эксмо» вышла книга Демичевой О.Ю. «Сахарный диабет». В этой книге — правда о диабете. Для человека с сахарным диабетом знания эквивалентны дополнительным годам жизни. Автор, врач-эндокринолог с 30-летним стажем лечебной и преподавательской работы, вооружает читателя знаниями, чтобы защититься от околomedicalных шарлатанов, пользующихся неосведомленностью людей в корыстных целях. Узнав суть и следствие диабетических проблем, реальные пути их решения, человек получает возможность улучшить прогноз течения болезни или избежать ее. В книге доступно, правдиво и емко представлена полная информация о сахарном диабете и всех лекарственных препаратах, используемых для его лечения.

Эта книга выросла из лекций автора в школах диабета и вопросов, которые задают сами пациенты. Можно ли вылечить от диабета? А обойтись без инсулина? Из нее вы узнаете, какие из обнадеживающих мифов, окутывающих эту непростую болезнь, — порождение Интернета и непроверенной информации, а какие — новейшие перспективы, открывающиеся диабетикам. Честная, не примитивизированная информация о причинах и следствиях диабета даст вам реальную возможность продлить жизнь, если у вас есть диабет, и избежать диабета, если есть риск им заболеть. Вы получите не только нужные знания, но и поддержку под лозунгом «Всем миром — прочь от диабета».

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 10, опубликованную в Томе 6,

номере 2(28)-2016 г. (стр. 78)

1. *Предположительный диагноз:* хроническая гемолитическая анемия

2. *План обследования:*

- a. Определение уровня ретикулоцитов в крови
- b. Определение морфологии эритроцитов
- c. Определение уровня креатинина крови и расчет скорости клубочковой фильтрации
- d. Визуальная оценка цвета мочи
- e. прямая проба Кумбса
- f. ауто- и перекрестные тесты Хэма
- g. сахарозный тест
- h. титр холодовых агглютининов
- i. непрямая проба Кумбса
- j. иммуноглобулины сыворотки (G, A, M)
- k. криоглобулины
- l.

3. *Лечение:*

- a. Первая линия терапии
 - i. Глюкокортикостероиды
- b. Вторая линия терапии
 - i. Спленэктомия
- c. Третья линия терапии
 - i. Иммуносупрессивная терапия (Азатиоприн, Циклофосфамид)
- d. Новые препараты (Циклоспорин, Даназол, Ритуксимаб)

4. *Есть ли необходимость в переливании эритроцитарной массы и каковы особые требования для переливания в данной ситуации?*

Переливание эритроцитарной массы может проводиться только в случае предоперационной подготовки перед спленэктомией, при этом могут быть использованы только «отмытые эритроциты». При титре прямой пробы Кумбса более 1:4 всегда надо проводить индивидуальный подбор донорской крови!

Задача 11

Пациент 67 лет обратился в поликлинику с жалобами на боль в плечевых суставах, выраженные головные боли, снижение массы тела. Пациент отмечает скованность в движениях в плечевых суставах после сна, продолжающуюся около 2 часов. Указанные жалобы появились 2 недели назад и постоянно нарастали.

Объективно: состояние средней тяжести. Рост 170 см, вес 48 кг. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски и влажности, отеков нет. При осмотре обращает на себя внимание — рисунок 1.

В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет, ЧДД 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, АД 150/90 мм рт.ст.,



Рисунок 1. Внешний осмотр пациента

Использованная литература:

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунных гемолитических анемий. Под редакцией академика В.Г. Савченко. 2014; 25 с.

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

ЧСС 90 в минуту. Живот при пальпации мягкий безболезненный. Размеры печени по Курлову 9×9×8 см, полюс селезенки не пальпируется. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Физиологические отправления (со слов пациента) в норме.

При обследовании:

ОАК: эритроциты $3,5 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 110 г/л, лейкоциты $4,0 \times 10^9/л$, тромбоциты $180 \times 10^9/л$, СОЭ 55 мм/ч.

ОАМ: цвет светло-желтый, относительная плотность 1015, глюкозы, белка, лейкоцитов, эритроцитов, цилиндров — нет.

ЭКГ — рисунок 2.



Рисунок 2. ЭКГ пациента

Вопросы:

1. Предположите диагноз
2. Опишите изменения, выявленные при общем осмотре
3. Опишите изменения, выявленные на ЭКГ
4. Обоснуйте диагноз
5. Что такое SECRET
6. Рассчитайте ИМТ
7. Каковы современные рекомендации по лечению данной группы пациентов?

Список литературы:

1. Ватутин Н.Т., Смирнова А.С., Тарадин Г.Г., Эль-Хатиб М.А. Обзор рекомендаций по лечению ревматической полимиалгии (EULAR/ACR 2015). Архивъ внутренней медицины. 2016; 1(27): 3–5.
2. Щендрин И. С., Троицкая М. П., Овчаренко С. И. Ревматическая полимиалгия и гигантоклеточный артериит. Лечащий врач. 2001; 7: 29–33.
3. ecg.bidmc.harvard.edu (Дата запроса 30 мая 2016).



VI-ая международная
(XI Всероссийская) практическая
медицинская конференция
студентов и молодых учёных —
Гаазовские чтения:
«СПЕШИТЕ ДЕЛАТЬ ДОБРО...»

Дата проведения 03.12.2016 года.

Вы студент или молодой ученый?

*У вас есть интересный клинический случай,
и Вы не знаете, где его представить?*

Тогда эта конференция для вас!

*Единственная в своем роде
конференция клинических случаев!*

3 формы участия:

- «постер»
- «устный доклад»
- «только публикация»

Секции:

- «ХИРУРГИЯ»
- «ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ»
- «ПЕДИАТРИЯ»
- «ТЕРАПИЯ»

Срок подачи тезисов — до 1 октября 2016г.

Принимаются только тезисы,
представляющие клинические случаи!

Прием тезисов только через сайт конференции:
amms.info

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.