РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор — **Ильченко Людмила Юрьевна** — д.м.н., профессор. РНИМУ им. Н.И. Пирогова. (Москва)

Заместитель главного редактора — **Былова Надежда Александровна** — к.м.н., доцент. РНИМУ им. Н.И. Пирогова. (Москва)

Редакционная коллегия

Бойцов Сергей Анатольевич – *д.м.н., профессор.*
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ РФ. (Москва)

Боровков Николай Николаевич — *д.м.н., профессор.*
Нижегородская государственная медицинская академия. (Нижний Новгород)

Верткин Аркадий Львович — *д.м.н., профессор.*
МГМСУ имени А.И. Евдокимова. (Москва)

Волкова Наталья Ивановна – *д.м.н., профессор.*
РостГМУ Минздрава России. (Ростов-на-Дону)

Гендлин Геннадий Ефимович — *д.м.н., профессор.*
РНИМУ им. Н.И. Пирогова. (Москва)

Дворецкий Леонид Иванович — *д.м.н., профессор.*
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Карабиненко Александр Александрович — *д.м.н., профессор.*
РНИМУ им. Н.И. Пирогова. (Москва)

Михин Вадим Петрович — *д.м.н., профессор.*
Курский государственных медицинский университет. (Курск)

Никифоров Виктор Сергеевич — *д.м.н., профессор.*
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. (Санкт-Петербург)

Ойноткинова Ольга Шонкоровна — *д.м.н., профессор.*
РНИМУ им. Н.И. Пирогова. (Москва)

Сайфутдинов Рустам Ильхамович — *д.м.н., профессор.*
Оренбургская государственная медицинская академия. (Оренбург)

Стаценко Михаил Евгеньевич — *д.м.н., профессор.*
Волгоградский государственный медицинский университет. (Волгоград)

Терентьев Владимир Петрович — *д.м.н., профессор.*
РостГМУ Минздрава России. (Ростов-на-Дону)

Ткачева Ольга Николаевна — *д.м.н., профессор.*
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ РФ. (Москва)

Чесникова Анна Ивановна — *д.м.н., профессор.*
РостГМУ Минздрава России. (Ростов-на-Дону)

Ягода Александр Валентинович — *д.м.н., профессор.*
Ставропольский государственный медицинский университет. (Ставрополь)

Якушин Сергей Степанович — *д.м.н., профессор.*
Рязанский государственный медицинский университет им. И.И. Павлова. (Рязань)

Редакционный совет

Васюк Юрий Александрович — *д.м.н., профессор.*
МГМСУ имени А.И. Евдокимова. (Москва)

Кактурский Лев Владимирович — *д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН.*
НИИ морфологии человека РАМН. (Москва)

Мазуров Вадим Иванович — *д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН.*
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. (Санкт-Петербург)

Малеев Виктор Васильевич — *д.м.н., профессор, академик РАН.*
ЦНИИ эпидемиологии Минздрава РФ (Москва)

Мельниченко Галина Афанасьевна — *д.м.н., профессор, академик РАН.*
Институт клинической эндокринологии (Москва)

Мухин Николай Алексеевич — *д.м.н., профессор, академик РАН.*
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Насонов Евгений Львович — *д.м.н., профессор, академик РАН.*
Институт ревматологии РАМН. (Москва)

Никитин Юрий Петрович — *д.м.н., профессор, академик РАН.*
НИИ терапии СО РАН. (Новосибирск)

Скворцова Вероника Игоревна — *д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН.*
Министерство здравоохранения РФ. (Москва)

Туев Александр Васильевич — *д.м.н., профессор.*
Пермская государственная медицинская академия. (Пермь)

Тюрин Владимир Петрович — *д.м.н., профессор.*
Национальный медико-хирургический центра им. Н.И. Пирогова. (Москва)

Федосеев Глеб Борисович — *д.м.н., профессор. Член-корреспондент РАН.*
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. (Санкт-Петербург)

Хохлов Александр Леонидович — *д.м.н., профессор.*
Ярославский государственный медицинский университет. (Ярославль)

Шляхто Евгений Владимирович — *д.м.н., профессор, академик РАН.*
Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр Минздрава РФ. (Санкт-Петербург)

Научно-практический журнал для работников здравоохранения

Включён в Перечень ведущих рецензируемых периодических изданий ВАК Минобрнауки РФ

Архивъ внутренней медицины

ARCHIVE OF INTERNAL MEDICINE

www.medarhive.ru

АВГУСТ 2016 (№ 4(30))

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., доцент, ФПК МР МИ ФГАО УВО «Российский университет дружбы народов» (Москва)*

Федоров Илья Германович, *к.м.н., доцент, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (г. Москва)*

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.

ISSN 2226-6704 (Print)
ISSN 2411-6564 (Online)

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.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Статьи журнала представлены в Российской универсальной научной электронной библиотеке www.elibrary.ru

Подписной индекс в каталоге «Почта России» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-4

THE EDITORIAL BOARD

Chief Editor — **Ilchenko Ludmila Yurievna** — M.D., prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow)

Deputy Chief Editor — **Bylova Nadezda Alexandrovna** — Ph.D, assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow)

The Editorial Board

Boitsov Sergey Anatolievich — *M.D., prof., the State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow)*

Borovkov Nikolay Nikolaevich — *M.D., prof., the therapeutic clinic GBUZ NO «Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital NA Semashko» (Nizhny Novgorod)*

Vertkin Arkadiy Lvovich — *M.D., prof., the Moscow State Medical and Dental University (Moscow)*

Volkova Natalia Ivanovna — *M.D., prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don)*

Gendlin Gannadiy Efimovich — *M.D., prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow)*

Dvoretsky Leonid Ivanovich — *M.D., prof., the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow)*

Karabinenko Alexandr Alexandrovich — *M.D., prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow)*

Mikhin Vadim Petrovich — *M.D., prof., the Kursk state medical university (Kursk)*

Nikiforov Victor Sergeevich — *M.D., prof., the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg)*

Oynotkinova Olga Shonkorovna — *M.D., prof the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow)*

Sayfutdinov Rustam Ilkhamovich — *M.D., prof., the Orenburg State Medical University (Orenburg)*

Statsenko Mikhail Evgenyevich — *M.D., prof., the Volgograd State Medical University (Volgograd)*

Terentyev Vladimir Petrovich — *M.D., prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don)*

Tkachyova Olga Nikolaevna — *M.D., prof., the State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow)*

Chesnikova Anna Ivanovna — *M.D., prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don)*

Yagoda Alexander Valentinovich — *M.D., prof., the Stavropol State Medical University (Stavropol)*

Yakushin Sergey Stepanovich — *M.D., prof., the Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov (Ryazan)*

Editorial council

Vasyuk Yury Aleksandrovich — *M.D., prof., the Moscow State Medical and Dental University (Moscow)*

Kaktursky Lev Vladimirovich — *M.D., prof., A.M. of the Russian Academy of Science, the Institute of morphology of the Russian Academy of Medical Science (Moscow)*

Mazurov Vadim Ivanovich — *M.D., prof., A.M. of the Russian Academy of Science, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg)*

Maleev Victor Vasilyevich — *M.D., prof., Academician of the Russian Academy of Science, professor, the Central Research Institute for Epidemiology (Moscow)*

Melnichenko Galina Afanacievna — *M.D., prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of Clinical Endocrinology (Moscow)*

Mukhin Nikolay Alekseevich — *M.D., prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow)*

Nasonov Evgeny Lvovich — *M.D., prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of rheumatology of the Russian Academy of Medical Science (Moscow)*

Nikitin Yury Petrovich — *M.D., prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the Siberian Branch of the Russian Academy of Science (Moscow)*

Skvortsova Veronika Igorevna — *M.D., prof., A.M. of the Russian Academy of Science, the Russian Ministry of Health (Moscow)*

Tuyev Alexander Vasilyevich — *M.D., prof., the Perm state medical academy (Perm)*

Tyurin Vladimir Petrovich — *M.D., prof., the National medical and surgical center of N. I. Pirogov (Moscow)*

Fedoseev Gleb Borisovich — *M.D., prof., A.M. of the Russian Academy of Science, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg)*

Khokhlov Alexander Leonidovich — *M.D., prof., the Yaroslavl state medical university (Yaroslavl)*

Shlyakhto Evgeny Vladimirovich — *M.D., prof., A.M. of the Russian Academy of Science, the Federal Almazov North-West Medical Research Centre (Saint-Petersburg)*

Scientific and practical journal for health professionals

Included the List of the Russian reviewed scientific magazines in which the main scientific results of theses on competition of academic degrees of the doctor and candidate of science have to be published.

Архивъ внутренней медицины

ARCHIVE OF INTERNAL MEDICINE

www.medarhive.ru

AUGUST 2016 (№ 4(30))

FOUNDER AND PUBLISHER
«SINAPS» LLC
115088, Moscow, Ugreshskaya str., 2-145
info@medarhive.ru

CHIEF EXECUTIVE OFFICER
Chernova Olga Aleksandrovna
o_chernova@medarhive.ru

JOURNAL EDITORIAL OFFICE
115088, Moscow, Ugreshskaya str., 2-145
Phone: +7(495)777-41-17

SCIENTIFIC CONSULTANTS
Medvedev Vladimir Ernstovich — *Ph.D, assistant professor, the People's Friendship University of Russian (Moscow)*

Fedorov Ilya Germanovich — *Ph.D, assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow)*

PAGE-PROOFS
Kotov Vitaly

ADVERTISING
Mazurov Alexandr
reklama@medarhive.ru

Circulation 3000 exemplars

It is registered by state committee of the Russian Federation on the press

The certificate on registration of mass media ПИ № ФС77-45961, 26 July 2011

ISSN 2226-6704 (Print)
ISSN 2411-6564 (Online)

Printed «Onebook.ru»
«Sam Poligrafist»
Moscow, Volgograd Prospect, 42-5
www.onebook.ru

The reprint of materials of number without the written sanction of editors is illegal.

Edition does not bear the responsibility for reliability of the information which contains in advertising materials.

The opinion of edition not necessarily coincides with opinion of the authors.

Ⓐ copyrighted material

Ⓟ as advertising publishing

The journal is included in Russia Science Citation Index (RSCI)

Journal data are published on website of Russian General Scientific Electronic Library www.elibrary.ru

Subscription index in the catalogue «Russian Post» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-4

СОДЕРЖАНИЕ

Клинические рекомендации

Н.Т. Ватутин, А.С. Смирнова, М.А. Эль-Хатиб
Новые классификационные критерии подагры (ACR/EULAR 2015) 5

Обзорные статьи

М.Ю. Герасимчук
Депрессия: перспективы дифференцированной психофармакотерапии 8

М.А. Карнаушкина, С.В. Федосенко, А.Э. Сазонов, В.А. Петров, Р.М. Ваколюк, Л.И. Дворецкий, Л.М. Огородова
Сложности прогнозирования течения ХОБЛ как вызов современной клинической пульмонологии 14

Лекции

Н.Т. Ватутин, А.Н. Шевелек, А.Э. Дегтярева
Альдостерон и ожирение: где искать ключ к терапии? 21

Оригинальные статьи

Я.М. Вахрушев, М.С. Бусыгина
Особенности клинического течения язвенной болезни с сопутствующей дуоденальной недостаточностью 30

М.С. Застрожин, Е.А. Гришина, Д.А. Сычев, Л.М. Савченко, Е.А. Брюн, М.В. Прудникова, О.М. Сараева, В.В. Трофимов
Изучение влияния генетического профиля на эффективность и безопасность галоперидола у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью 36

И.П. Пономарева, К.И. Прощаев, А.Н. Ильницкий
Модель школы пациента в паллиативной гериатрии: новый взгляд на проблему 42

В.И. Шевцова, А.А. Зуйкова, А.Н. Пашков
Раннее выявление хронической обструктивной болезни легких — вектор на биомаркеры 47

А.Е. Шкляев, Ю.В. Горбунов
Применение специфического и неспецифического опросников для оценки качества жизни пациентов с функциональной патологией кишечника 53

Разбор клинических случаев

Л.И. Дворецкий, А.Н. Ковалевская, С.Е. Колендо, Е.В. Сергеева
Поражение легких и печени при лечении парацетамолом 58

И.Г. Малахова, А.Е. Шкляев, И.Ю. Уткин
Острый холангит, осложненный билиарным сепсисом: клинический случай с благоприятным исходом 65

В.В. Резван, Д.Ю. Спирочкин, А.В. Магнитский, О.Н. Румянцев
Опыт длительной внутриаортальной баллонной контрпульсации у пациентов с острым коронарным синдромом 70

М.П. Онухова, О.С. Литвинова, Я.Д. Янковская, Л.В. Соколова, Т.Я. Чернобровкина
Случай клещевого риккетсиоза с поражением легких 72

Н.А. Былова
Контрольная работа по терапии 78

Правила оформления статей для авторов журнала «Архивъ внутренней медицины» 79

CONTENT

Clinical Guidelines

M.T. Vatutin, G.S. Smyrnova, M.A. El-Khatib
New gout classification criteria (ACR/EULAR 2015) 5

Review articles

M.Y. Gerasimchuk
Towards personalized treatment of depression 8

M.A. Karnaushkina, S.V. Fedosenko, A.E. Sazonov, V.A. Petrov, R.M. Vakoluyk, L.I. Dvoretckiy, L.M. Ogorodova
Difficulty of COPD predicting as a challenge to modern clinical pulmonology 14

Lectures

M.T Vatutin, A.M. Shevelyok, G.E. Degtiarova
Aldosterone and obesity: where to look for the key to therapy? 21

Original articles

Ya.M. Vakhrushev, M.S. Busygina
The peculiarities of clinical progression of gastroduodenal ulcer with associated duodenal insufficiency 30

M.S. Zastrozhin, E.A. Grishina, D.A. Sychev, L.M. Savchenko, E.A. Bryun, M.V. Prudnikova, O.M. Saraeva, V.V. Trofimov
The investigation of influence of genetic profile on the efficacy and safety of haloperidol in patients with alcohol dependence 36

I.P. Ponomareva, K.I. Prashchayeu, A.N. Ilnitsky
School model patient in palliative care geriatrics: A new look at the problem 42

V.I. Shevcova, A.A. Zuykova, A.N. Pashkov
Early detection of chronic obstructive pulmonary disease — vector on biomarkers 47

A.E. Shklyaev, Y.V. Gorbunov
The use of specific and non-specific questionnaires to assess quality of life in patients with functional disorders of intestine 53

Analysis of clinical cases

L.I. Dvoretski, A.N. Kovalevskaja, S.E. Kolendo, E.V. Sergeeva
Pulmonary and liver damage during treatment with acetaminophen (Paracetamol) 58

I.G. Malakhova, A.E. Shklyaev, I.Y. Utkin
Acute cholangitis, complicated by biliary sepsis: Clinical case with a favorable outcome 65

V.V. Rezvan, D.Y. Spirochkin, A.V. Magnitsky, O.N. Rumyantsev
Experience long-term use of intra-aortic balloon counter pulsation in patients with acute coronary syndrome 70

M.P. Onuhova, O.S. Litvinova, Ya.D. Yankovskaya, L.V. Sokolova, T.Ya. Chernobrovkina
Case tick-borne rickettsial disease with lesions of the lungs 72

N.A Bylova
Examination Therapy 78

Instructions for Authors 79

УДК 616-002.78-07

Н.Т. Ватутин[1,2], А.С. Смирнова*[1,2], М.А. Эль-Хатиб[3]

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

[2]Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака, отдел неотложной кардиологии и кардиохирургии, г. Донецк, Украина

[3]Центр первичной медико-санитарной помощи № 5, г. Донецк, Украина

НОВЫЕ КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ КРИТЕРИИ ПОДАГРЫ (ACR/EULAR 2015)

M.T. Vatutin[1,2], G.S. Smyrnova*[1,2], M.A. El-Khatib[3]

[1]M. Gorky Donetsk National Medical University, Department of Hospital Therapy, Donetsk, Ukraine

[2]V. K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery, Department of Emergency Cardiology and Cardiac Surgery, Donetsk, Ukraine

[3]Center for Primary Health Care № 5, Donetsk, Ukraine

NEW GOUT CLASSIFICATION CRITERIA (ACR/EULAR 2015)

Резюме

В сообщении представлены основные положения новых классификационных критериев подагры Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR 2015).

Ключевые слова: *подагра, критерии диагностики.*

Abstract

Gout new diagnostic criteria are reflected in the presented translation of new international guidelines (ACR/EULAR 2015).

Key words: *gout, diagnostic criteria, guidelines.*

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-4-5-7

ACR — Американская коллегия ревматологов, EULAR — Европейская антиревматическая лига, МУН — моноурат натрия

Подагра, характеризующаяся депонированием кристаллов моноурата натрия (МУН) в синовиальной жидкости и других тканях, является одной из самых частых форм воспалительных артритов. Распространённость данного заболевания достаточно высока и составляет 3,9% в США, 0,9% во Франции, 1,4-2,5% в Великобритании и Германии. Традиционно, «золотым стандартом» диагностики подагры считается выявление кристаллов МУН в синовиальной жидкости или тофусах. Другие же её признаки (клинические, лабораторные, инструментальные) могут встречаться и при иных заболеваниях и состояниях. В то же время в реальной клинической практике идентификация кристаллов МУН не всегда возможна, в связи с чем практические врачи нередко испытывают определённые трудности в диагностике подагры. Поэтому международной группой исследователей при поддержке ведущих специалистов Американской коллегии ревматологов (ACR) и Европейской антиревматической лиги (EULAR), была предпринята попытка по определению новых (множественных) классификационных критериев диагностики этого заболевания.

Попытка оказалась весьма успешной, и результаты работы экспертов были опубликованы в октябрьском номере журнала «Ann Rheum Dis».

В данном сообщении мы приводим основные положения этого (ACR/EULAR 2015) документа.

На старте своей работы, основываясь на результатах ряда исследований и описании около полутора

*Контакты/Contacts. E-mail: a.smyrnova@mail.ru. Телефон: +380 062 385 05 17

Таблица 1. *Классификационные критерии диагностики подагры (ACR/EULAR 2015)*
Table 1. *Classification criteria for diagnosing gout (ACR/EULAR 2015)*

	Категории/ Categories	Баллы/ Points
Шаг 1. Критерии включения	Наличие хотя бы одного эпизода отечности, болезненности или повышенной чувствительности в периферическом суставе	
Шаг 2. Достоверные критерии (при их наличии диагноз заболевания устанавливается без использования нижеприведенных критериев)	Обнаружение кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости либо тофусе	
Шаг 3. Прочие критерии (используются в случае отсутствия достоверных критериев)		
Клинические		
Вовлечение суставов во время типичного острого приступа подагры	– голеностопный сустав либо суставы средней части стопы (моно- или олигоартрит без вовлечения первого плюснефалангового сустава) – первый плюснефаланговый сустав (моно- или олигоартрит)	1 2
Особенности типичного острого приступа подагры – эритема, поразившая сустав во время типичного острого приступа подагры (сообщается пациентом, либо фиксируется врачом) – невозможность прикосновения либо надавливания на область пораженного сустава во время типичного острого приступа – значительные трудности при ходьбе или неспособность производить движения в пораженном суставе во время типичного острого приступа	– наличие одного критерия – наличие двух критериев – наличие трех критериев	1 2 3
Динамика типичного острого приступа Наличие ≥2 признаков, независимо от противовоспалительной терапии: – продолжительность болевого приступа < 24 часов – разрешение симптомов в течение ≤ 14 дней – полная регрессия симптоматики (до исходного уровня) в межприступный период	– 1 типичный приступ – рецидивирующие типичные приступы	1 2
Клинические признаки тофуса Дренированный, либо гипсообразный подкожный узелок, часто васкуляризированный, с типичной локализацией: суставы, уши, бурса локтевого отростка, подушечки пальцев, сухожилия.	– представлены	4
Лабораторные		
Уровень мочевой кислоты (определяется в тот промежуток времени, когда пациент не получает препараты, снижающие уровень мочевой кислоты)	<4 мг/дл (<0,24 ммоль/л) 6–<8 мг/дл (0,36–<0,48 ммоль/л) 8–<10 мг/дл (0,48–<0,60 ммоль/л) ≥10 мг/дл (≥0,60 ммоль/л)	-4 2 3 4
Анализ синовиальной жидкости — выявление кристаллов моноурата натрия	– отрицательный результат	-2
Методы диагностической визуализации		
Признаки наличия депонирования уратов: ультразвуковой феномен «двойного контура» или признаки депонирования уратов при использовании метода КТ с двумя источниками излучения	– представлены	4
Признаки наличия связанного с подагрой поражения сустава: обнаружение по меньшей мере 1 эрозии во время проведения рентгенографии кистей и/или стоп	– представлены	4

сотен клинических случаев, эксперты выделили ключевые диагностические признаки подагры: наличие кристаллов МУН в синовиальной жидкости или тофусах, характер конфигурации сустава, интенсивность симптомных эпизодов, длительность максимального болевого синдрома, наличие тофусов, уровень мочевой кислоты, ответ на лечение, семейная предрасположенность и факторы риска, связанные с сопутствующей патологией (последние три признака далее не рассматривались).

В последующем ведущими экспертами группы были тщательно определены критерии включения диагностических признаков подагры в анализ (в том числе обязательные) и верифицированы критерии исключения. К первым отнесли наличие хотя бы одного эпизода отека или болезненности в периферическом суставе. В группу обязательных критериев вошли наличие кристаллов МУН в синовиальной жидкости или подагрических тофусов. Критерии исключения были предназначены для определения лиц, у которых диагноз подагры (при наличии критериев включения) был сомнителен. В дальнейшем, однако, было принято решение не использовать критерии исключения, т.к. подагра зачастую является сопутствующим заболеванием. К тому же микроскопия синовиальной жидкости иногда бывает неточной.

Клинические исследования были проведены в три фазы. Первая заключалась в выявлении факторов, которые в дальнейшем рассматривались как составляющие новых диагностических критериев. Эта работа осуществлялась в несколько этапов. Первый этап проводился экспертами-клиницистами и заключался в дифференциальной диагностике подагры и других ревматических заболеваний среди группы лиц, отобранных для исследования. На втором этапе были обследованы 983 пациента (целевая выборка составляла 860) из 16 ревматологических клиник различных стран. Испытуемые были разделены на две группы: пациенты с положительным результатом исследования синовиальной жидкости были определены в экспериментальную группу, с отрицательным — в контрольную.

Во второй фазе были проанализированы полученные результаты и выявлены признаки, наилучшим образом отличающие подагру от других ревматических заболеваний. Третья фаза заключалась в сравнении новых диагностических критериев с ранее опубликованными.

Таким образом, исследователи стремились определить признаки, являющиеся высокоспецифичными для подагры. При этом перед экспертной группой стояла задача сделать диагностическую систему как можно более простой, понятной и удобной для применения в клинической практике.

В результате проведенной работы и дальнейшего анализа полученных данных, авторами документа был разработан достаточно простой пошаговый диагностический алгоритм заболевания, названы его достоверные критерии и удачно выделены (и оценены в баллах) прочие клинические (4), лабораторные (2) и инструментальные (2) признаки подагры. Все это было доступно изложено в таблице 1 для практикующих врачей.

Максимально возможное количество баллов — 23. Для достоверного диагноза подагры достаточно 8 и более.

При сравнении специфичности и чувствительности различных критериев диагностики подагры оказалось, что их специфичность в ACR/EULAR 2015 достоверно выше предыдущих и составляет 89% ($\rho<0,05$), хотя их чувствительность несколько уступает критериям ACR 1977, New York и Mexico (92% и 100%, соответственно, $\rho<0,05$).

Таким образом, диагноз подагры правомочен и без выявления кристаллов МУН в синовиальной жидкости, хотя до сегодняшнего времени вероятность диагностической ошибки в данном случае оставалась достаточно высокой. Разработанные ACR/EULAR в 2015 г. множественные критерии подагры позволяют с высокой достоверностью устанавливать диагноз даже при отсутствии возможности исследования синовиальной жидкости на предмет наличия кристаллов МУН. Также одним из неоспоримых преимуществ новых диагностических критериев является то, что их можно использовать в межприступном периоде заболевания.

Подводя итог, можно утверждать, что новые классификационные критерии подагры, разработанные международной группой исследователей при поддержке ведущих специалистов ACR и EULAR, имеют более высокую специфичность в сравнении с существовавшими, что поможет своевременно и достоверно диагностировать данную патологию.

Список литературы/References:

1. Neogi T., Jansen T., Dalbeth N. et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann. Rheum. Dis. 2015; 74: 1789-1798.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/ The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Статья получена/article received 12.01.2016 г.

УДК 616.89-008.454-085

М.Ю. Герасимчук*

Кафедра психиатрии и наркологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», Москва, Россия

ДЕПРЕССИЯ: ПЕРСПЕКТИВЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ

M.Y. Gerasimchuk*

Department of psychiatry and narcology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

TOWARDS PERSONALIZED TREATMENT OF DEPRESSION

Резюме

В этиологии и патогенезе депрессии значительный удельный вес занимают нарушения биологических ритмов. В обзоре рассматривается значение десинхроноза в клинической картине дебюта и экзацербаций аффективных расстройств. Представлены результаты собственного исследования выявления частоты инсомнии, влияния фактора сезонности на риск развития депрессии. С позиции хронобиологии рассмотрены современные возможности и перспективные направления развития персонифицированной терапии.

Ключевые слова: *депрессия, хронобиология, терапия, биологические ритмы*

Abstract

Disruption of biological rhythms is a relevant factor contributing to the etiology and pathogenesis of depression. This review provides the evidence of desynchronization in the clinical presentation of onset and relapse. The results of own study revealing frequency of sleep disturbances and effects of seasonality on depression risk are presented. According to chronobiology, the current opportunities and promising directions of personalized therapy development are considered.

Key words: *depression, chronobiology, therapy, biological rhythms*

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-4-8-13

САР — сезонное аффективное расстройство, HPA — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, БАР — биполярное аффективное расстройство, ГГТ — геникулогипоталамический тракт, ДЭ — депрессивный эпизод, ЕМА — Европейское медицинское агентство, МАО — моноаминоксидаза, РГТ — ретиногипоталамический тракт, РДР — рекуррентное депрессивное расстройство, СХЯ — супрахиазматические ядра

Введение

Основная тенденция развития современной психиатрии — стремление к оптимизации лечебного процесса. Одним из наиболее перспективных направлений как для разработки научно-инновационного материала, так и решения практических задач может стать изучение ритмологического паттерна аффективных расстройств и хронопсихофармакология. Интерес к биологическим ритмам прослеживается на протяжении двух с половиной тысяч лет. Еще в 325 г. до н.э. Андростен обнаружил суточную динамику движения листьев, Ю. Ашофф (1959г.) — зависимость фазы бодрствования от продолжительности освещения. Проблему «биологического времени» рассматривали И.М. Сеченов и А.А. Ухтомский. Хронобиология изучает изменения ритмических процессов при заболеваниях (хронопатология), для оптимизации диагностики, лечебного воздействия (хронотерапия), в том числе фармакологическими средствами (хронофармакология) [25].

Депрессивные расстройства широко распространены в общей структуре психической патологии (22–75%). Будучи «группой состояний различной тяжести и природы», в одних случаях, по своей клинической картине они представлены истерической,

*Контакты/Contacts. E-mail: marigeras@yandex.ru. Телефон: +7 (916) 434-22-43

тревожно-фобической, сенесто-ипохондрической, в других — астенодинамической, анестетической, в третьих — «классической», тоскливой симптоматикой [1, 10]. Ранние описания депрессии относятся к древнегреческим источникам (2600 лет до н.э.), трактатам Египта (Эберовский папирус). Гиппократ, дав определение «меланхолии», отметил изменение состояния больных в зависимости от времени года. В 1729г. д'Орту де Майран описал эндогенность биоритмов, т.е. их относительную независимость от внешней среды.

В течение жизни депрессией страдают 6,3–22% взрослого населения. По данным исследований КОМПАС, КООРДИНАТА, ШАНС, ПАРУС 45–50% пациентов, обратившихся за помощью по поводу соматического заболевания, имеют расстройства депрессивного спектра [4, 8]. Сопровождаясь идеаторными нарушениями (идеи малоценности, самообвинения), депрессия повышает риск суицида, что ведет к неблагоприятным социальным и экономические последствиям [11].

Хронобиологические нарушения: этиология и патогенез

Общие представления о сущности депрессии находят объяснение в тесно сопряженных между собой различных гипотезах этиологии и патогенеза аффективных расстройств: нейромедиаторной (моноаминовой) — серотониновой и норадреналиновой, биопсихосоциальной, стресс-диатезной, комплексном их рассмотрении («triple susceptibility model») [29].

В последние годы внимание ученых разных стран привлечено к изучению явления десинхроноза биологических ритмов [3]. Большинство нарушений, по частоте совпадая с естественными ритмами, по существу являются их патологическим выражением; могут быть как причиной, так и следствием расстройств [7].

Центральное эндогенное звено протопериодической регуляции, расположенные в переднем гипоталамусе парные супрахиазматические ядра (СХЯ), задают ритм несколько длиннее 24 часов. СХЯ получает информацию от фоторецепторов сетчатки через ретиногипоталамический тракт (РГТ) и оптический тракт — боковой коленчатый комплекс — геникулогипоталамический тракт (ГГТ). Несветовое модулирующее влияние осуществляется из серотонинового медианного ядра шва прямым восходящим пучком, опосредованно через интергеникулярную прослойку. Выходящий из СХЯ путь идет к паравентрикулярному ядру (отделу гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (HPA)), и далее к эпифизу, где происходит синтез мелатонина, подчиненный четкому циркадному ритму (как и в сетчатке, кишечнике): минимум образования приходится на светлое время суток, максимум (в 2-4 раза выше) — на темное [19]. Низкая концентрация — биологический маркер предрасположенности к депрессии, причем смещение фазы продукции коррелирует с ее выраженностью. Было доказано, что блокирование MT1 и стимуляция MT2 в экспериментах на животных вызывает депрессивноподобное поведение; соотношение рецепторов меняется при нейродегенеративных заболеваниях, длительном применении антидепрессантов.

Рассматривается вклад различных структур мозга в ритмическую организацию поведения: эпифиза, стриатума (нарушение нигростриатного дофаминергического контроля), дорсальных ядер шва, латерального поводка (lateral habenula), вентральной область покрышки (ventral tegmental area, VTA), гиппокампа.

Будучи перекрестком взаимодействия ультра-, цирка- и инфрадианных ритмов, сон — идеальная модель для изучения хронобиологических нарушений, регулируется 2 процессами: 1) циркадианным (С— circadian), контролируется сильным Х-осциллятором, мало зависит от внешних влияний, связан с HPA-осью, отражает контроль потребности в сне, которая достигает максимума в интервале от 03.00 до 05.00 часов утра и снижается до минимального уровня в 16.00 часов; 2) гомеостатическим (S — sleep) с более слабым Y-осциллятором, регулируется гипоталамическим нейропептидом, при достижении критической концентрации которого в крови через 2 суток неизбежно наступает сон, подвержен влиянию факторов внешней среды. При недостаточности S активизируется процесс С, происходит десинхронизация [17].

Кроме того, разработана гипотеза о нарушении у больных *центрального механизма* (невосприимчивость к смене дня и ночи), концепция *периферических ритмов* (каждая клетка имеет собственный ритм), *модель реципрокного взаимодействия*, *модель «ослабления»* (недостаточная выраженность ритмов), *теория фазового опережения*, находящая подтверждение в смещении температурного ритма, секреции кортикостероидов на более ранние часы, укорочении латентного периода парадоксальной фазы сна по данным полисомнографии [34].

Определенные аллельные комбинации нуклеотидов в генах per1, per2, per3; neuronal PAS domain protein-2, circadian locomotor output cycles kaput; Cryl, Cry2; Brain and Muscle ARNT-Like-1 повышают риск сезонного аффективного расстройства (САР)

в 4,43 раза в сравнении с другими генотипами, в 10,67 раз — с наиболее протективным [35].

50% нарушений опосредованы экзогенными факторами: zeitgeber — это агент среды (времязадатель, time-keeper), согласующий поведение организма с внешними ритмами, в том числе социальными (social zeitgeber) [14]. Многочисленные исследования подтверждают, что стрессорные воздействия: работа в ночные смены (n=2198, медицинские работники), использование компьютера во время отдыха 30 и более часов в неделю (n = 7883), предшествуют развитию аффективных расстройств, влияя на течение и сроки наступления ремиссии.

Клиническая характеристика депрессии: ритмологический регистр

Анализ данных позволяет выделить ряд хронобиологических показателей, непосредственно задействованных в клиническом оформлении и течении депрессивных расстройств.

В норме *суточные колебания настроения* имеют максимальные значения в диапазоне 11-16 часов, минимальные — около 3 часов ночи [12]. Усиление клиники депрессии в утренние часы расценивается как один из основных симптомов заболевания [5].

Существуют убедительные доказательства того, что *сезонность,* та степень, в которой сезонные изменения влияют на настроение, в том числе сезон рождения, оказывают значительное влияние на развитие психических заболеваний. Критерии САР (8%) по DSM-5 (American Psychiatric Association (APA)), включают следующее: депрессия начинается и заканчивается в определенный сезон каждый год на протяжении не менее 2 лет (с полной ремиссией в другие сезоны), сезонные эпизоды превосходят по количеству любые несезонные в течение всей жизни [13].

В ряде исследований 2016 года (n=10,503, Финляндия; n=1,944, Нидерланды; n=1403, Великобритания) было показано, что лица с вечерним *хронотипом* (eveningness) в большей степени подвержены риску депрессии [16, 27]. Важно учитывать и этнические различия пациентов: утренний хронотип в 1,4 раза чаще встречается среди негроидной группы, чем у европеоидов (n = 439 933).

Согласно гипотезе Леконте де Нью (1936 г.) биологическое время, в отличие от физического, нерегулярно [18]. При депрессии отмечается изменение восприятия времени: его субъективное замедление [3].

Учение о ритмах получило завершенную форму в результате крепелиновского синтеза, с выделением маниакально-депрессивного психоза (“manic-depressive illness”, Goodwin) [28]. Многократные эпизоды заболевания встречаются значительно чаще, чем одиночные. *Периодичность рецидивирования* в динамике может меняться с уменьшением доли кратных году, сезонных макроритмов и увеличением доли некратных (около 5,5 лет) и 3 месяцам, аритмических явлений.

Поскольку циркадианная система контролирует системы мозга, регулирующие аффективные, когнитивные и метаболические функции, психика и соматика не могут функционировать изолированно ни в здоровье, ни в болезни [1, 21]. Клинические наблюдения взаимосвязи избыточного веса и cycloid mania датируются задолго до наступления эры психофармакологии. Сердечно-сосудистые заболевания — ведущая причина смертности среди пациентов с биполярным расстройством (БАР): в 1,5 и 2,5 раза выше, чем в популяции, выше смертности от суицидов/несчастных случаев. Предиабетические нарушения выявлены у 27% больных с БАР [30]. Депрессивная симптоматика характерна и для хронических заболеваний печени [9]. Актуальность применения хронобиологических подходов отражает создание в 2004 году на базе ISAD Комитета по хронотерапии аффективных расстройств (The Committee on Chronotherapeutics in Affective Disorders).

По данным разных авторов, частота *нарушений сна* при депрессии составляет: Knowles — от 50 до 90%; Ohayon — 70% среди наблюдающихся амбулаторно, и 80% среди госпитализированных больных; Мосолов — 90%; McCall — 93%; Grüter — 99,6% [7, 24]. Высокая распространенность делает обоснованными суждения некоторых авторов об их облигатном характере [2]. Среди больных с инсомнией 20-50% страдают аффективными расстройствами. Нарушения сна в течение нескольких ночей сопровождаются углублением симптоматики депрессии. При повторном опросе через 1 год (Epidemiologic Catchment Area; n=7954) из числа лиц со стойкой инсомнией новый эпизод (major depressive disorder, MDD) развился у 14%, что соответствует 40-кратному повышению риска [20]. Нарушения сна разнообразны: могут предшествовать эпизоду («сигнальные»), при маскированных состояниях выступать в качестве единственного симптома. Частота и выраженность их зависят от тяжести заболевания, пола и возраста. Больные обычно недооценивают длительность своего сна, при гиперсомнии воспринимают его как малоэффективный, не дающий бодрости при пробуждении [6].

Нарушения сна — независимый и самостоятельный фактор риска инвалидизации. Лишь у 1/3 па-

циентов в результате фармакотерапии удается достичь полной ремиссии, сохраняются резидуальные симптомы: затрудненное засыпание (48%), средняя и поздняя инсомния (ночные и ранние пробуждения, 53% и 16%), что ведет к снижению профессиональной продуктивности [4, 33].

Хронопсихофармакотерапия — новые направления и возможности

Первые данные о хронобиотиках (D-, diurnal; N-, nocturnal) были получены в 1972 году при наблюдении замедления циркадианной периодичности у растений под влиянием лития; у пациентов с биполярным расстройством этот эффект связан с ингибированием гликоген-синтазы-киназы 3ß (GSK-3ß) [26]. Литий и имипрамин меняют фазное соотношение между ритмом температуры и циклом отдых-активность.

Антидепрессанты, независимо от особенностей действия, стимулируют эпифиз, влияют на гиперактивность гиппокампа и стриатума (особенно при наличии дофаминомиметического компонента), наряду с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) увеличивают периоды свободно текущих ритмов (free running cycle) — локомоции, потребления пищи и воды. На субъективные параметры сна трициклические антидепрессанты оказывают различное влияние: амитриптилин, тримипрамин, нортриптилин и доксепин, как и большинство СИОЗС, корректируют инсомнию; имипрамин и дезипрамин, напротив, вызывают ее. Миртазапин достоверно повышает эффективность сна, в том числе за счет антигистаминного действия. Ингибиторы МАО: клоргилин увеличивает циркадианный период, моклобемид же сокращает. Устраняют дизритмию β-адреноблокатор пропранолол, бензодиазепиновые анксиолитики диазепам и тофизопам, активность последнего более выражена в утренние часы.

Прием экзогенного мелатонина в адекватное время суток оказывает хронобиотическое действие (циркадин). Агонисты мелатониновых рецепторов включают: рамелтеон (TAK-375, розерем), одобрен FDA в 2005г. для терапии инсомнии; тазимелтеон (hetlioz), одобрен FDA в 2014г. при нарушениях в результате десинхронизации у слепых пациентов.

В феврале 2009 г. Европейским медицинским агентством (EMA) был рекомендован препарат агомелатин (вальдоксан, мелитор, тиманакс), агонист мелатониновых и антагонист серотониновых 5-HT2c-рецепторов. В большом числе исследований (ХРОНОС, КАМЕРТОН) наряду с ожидаемой хронотропной активностью были продемонстрированы его антидепрессивные и анксиолитические эффекты, что может быть связано со стимуляцией выработки нейротрофического фактора головного мозга. При этом согласно данным Кокрановского обзора (2013), имея меньше побочных эффектов, чем пароксетин, венлафаксин и сертралин, значительных преимуществ в эффективности он не продемонстрировал [22]. Агомелатин, в сравнении с плацебо, увеличивая продолжительность дневного сна (на 24 минуты), не приводил к уменьшению времени, необходимого для засыпания [31].

Активно продолжается поиск (SR9009; SR9011) и разработка новых препаратов: TIK-301 (PD-6735, LY-156, 735), пиромелатин (Neu-P11).

В психиатрической практике кроме дифференцированной от времени суток фармакотерапии используются нефармакогенные методы. Сторонники преимущественного применения последних дают более узкое определение понятия хронотерапия — контролируемая экспозиция средовых стимулов, действующих на биологические ритмы человека [15]. *Депривация сна* обеспечивает редукцию симптомов в пределах 24–48 ч. *Терапия светом* показана при БАР, САР, предменструальных, послеродовых и меланхолических депрессиях [36]. Доказана важность обеспечения полной темноты в ночное время: даже минимальная интенсивность света снижает амплитуду секреции мелатонина [32].

Большое значение играет коррекция и стабилизация циркадианных ритмов, регулярность активности и приема пищи [23]. Пациентам с депрессией в связи с аномалиями биологического водителя ритма требуются более частые и интенсивные социальные взаимодействия, чем здоровым. T.Roenneberg, профессор Института медицинской психологии в Университете Людвига-Максимилиана (Munich, Germany) говорит о необходимости разработки мультидисциплинарной программы «сна человека», графика работы с учетом индивидуальных хронотипов. Среди отечественных и зарубежных коллег хронотерапия во всех областях все чаще становится новой терапевтической стратегией (кардиология, ревматология, неврология), заслуживающей пристального внимания и интереса.

Клиническое наблюдение

Цель исследования: установить влияние ряда хронобиологических параметров (нарушения сна, сезонность) при депрессии, проанализировать распределение больных по сезону рождения; изучить взаимосвязь аффективных и метаболических нарушений.

Материалы и методы: собственное исследование включало обследование больных (n=45), в возрасте от 27 до 63 лет (средний возраст 49,51±13,43; мужчин — 13, женщин — 32), проходивших стационарное лечение на базе клиники психиатрии им. С.С. Корсакова, с верифицированными, в соответствие с критериями МКБ-10, диагнозами: биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод депрессии (F31.3–F31.4) (БАР); депрессивный эпизод (F32) (ДЭ); рекуррентное депрессивное расстройство (F33) (РДР). Обязательным условием включения было получение письменного информированного согласия на участие. Критерии невключения: возраст младше 18 лет; беременность, период лактации; наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии; депрессивное состояние в рамках шизофрении, органического поражения ЦНС, болезней зависимостей (алкоголизм, наркомания). Критерии исключения: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании; тяжёлое соматическое состояние, возникшее в ходе исследования. Для стандартизации полученных результатов применялись психометрические шкалы/опросники, рекомендованные для эпидемиологических исследований: Шкала Гамильтона (HDRS), Шкала общего клинического впечатления (CGI), Питтсбургский опросник оценки качества сна (PSQI), анкета балльной оценки субъективных характеристик сна. Статистический анализ проводился с применением программ Excel, SPSS Statistics 22. Понятие «сезон рождения» было определено, исходя из календарного года, что важно в связи с возможными разночтениями с результатами, опубликованными в англоязычной литературе при делении года на «quarter».

Обсуждение результатов

В собственном клиническом исследовании нарушения сна были выявлены у 41 больного (91%), выраженные — у 30 (67%), пограничные — у 11 (24%), чаще у женщин и лиц старше 65 лет. Структура расстройств полиморфна, определялась клиническими формами. Влияние сезонности: в группе БАР пик рождаемости приходился на январь, ДЭ — май, РДР — июнь. Более высокие показатели индекса массы тела были установлены при РДР (27,9±8,23), ДЭ (25,38±5,73), чем при БАР (23,71± 2,84).

Таким образом, у больных, проходящих лечение в стационаре, отмечена крайне высокая частота встречаемости диссомнических расстройств; при анализе сезона рождения, взаимосвязи аффективных расстройств и коморбидной соматической патологии для уни- и биполярных состояний была продемонстрирована явная полярность выявленных показателей, что указывает на разность лежащих в их основе патогенетических механизмов.

Выводы

1. Принимая во внимание тот факт, что ритмологическая структура — важный элемент для объяснения индивидуальных различий, на современном этапе развития психиатрии необходим новый взгляд на арсенал имеющихся методов и средств терапевтического воздействия
2. Анализ основных клинических и хронобиологических особенностей динамики депрессий позволит разработать показания для дифференцированного применения препаратов различных фармакологических групп с целью повышения уровня социального функционирования и качества жизни больных.

Список литературы/References:

1. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007: 241-262.
   Aleksandrovskii Y.A. Pogranichnye psikhicheskie rasstroistva [Borderline mental disorders]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2007: 241-262 (in Russian).
2. Асанов А. О. Нарушения сна при различных типах депрессий (типология, клиника, терапия): автореф. дис. канд.мед.наук: Москва. 2004
   Asanov A. O. Narushenija sna pri razlichnyh tipah depressij (tipologija, klinika, terapija): Kand, Diss. [Sleep disturbances in different types of depression (typology, clinic, therapy). Cand. Diss.]. Moskow. 2004 (in Russian).
3. Герасимчук М.Ю. Хронобиологические аспекты депрессии. Клиническая геронтология. 2015; 22(3-4): 61-64
   Gerasimchuk M.Y. Depression: a focus on chronobiology. Klinicheskaja gerontologija [Clinical Gerontology]. 2015; 22(3-4): 61-64 (in Russian).
4. Герасимчук М.Ю., Сычев Д.А., Бунятян В.А., Псарева Н.А. Клиническая фармакогенетика антидепрессантов. Ведомости НЦЭСМП. 2013; 2: 15-20.
   Gerasimchuk M.Y., Sychev D.A., Bunyatyan V.A., Psareva N.A. Pharmacogenetics of antidepressants: clinical aspects. Vedomosti NCJESMP [SCEMAP Bulletin]. 2013; 2: 15-20 (in Russian).

Дмитриева Т.Б., Краснов В.Н., Незнанов Н.Г., Семке В.Я., Тиганов А.С. Психиатрия. Национальное руководство. М.: 2009; 490—524.
Dmitrieva T.B., Krasnov V.N., Neznanov N.G., Semke V.J., Tiganov A.S. Psikhiatriya: natsional'noe rukovodstvo [Psychiatry: The National Handbook]. Moscow, GEOTAR- Media Publ., 2009; 490–524 (in Russian).

5. Медведев В.Э. Типология сезонных депрессий с учетом особенностей соматовегетативных проявлений. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005;5: 17-22.
   Medvedev V.E. Somato-autonomic symptoms in different types of seasonal affective disorders. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2005; 105(5): 17-22 (in Russian).
6. Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина — клинической практике). М.: Социально-политическая мысль, 2012: 1076
   Mosolov S.N. Biologicheskie metody terapii psihicheskih rasstrojstv (dokazatel'naja medicina — klinicheskoj praktike

[Biological therapies of mental disorders (evidence-based medicine for clinical practice)]. Moscow, Social'no-politicheskaja mysl' Publ., 2012: 1076 p. (in Russian).

7. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. Депрессия и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС. Кардиология. 2004; 1: 48–55.
Oganov R.G., Ol'binskaya L.I., Smulevich A.B., Drobizhev M.J., Shal'nova S.A., Pogosova G.V. Depression and depressive disorders in general medical practice. The results of the Kompas program. Kardiologiya [Cardiology], 2004, no. 1, 48-55 (in Russian).
8. Осканова Р.С., Ильченко Л.Ю., Луговкина Е.А. Опыт применения псиллиума в лечении печеночной энцефалопатии у больных с хроническими заболеваниями печени. Архивъ внутренней медицины. 2012; 5:18-25
Oskanova R.S., Il'chenko L.J., Lugovkina E.A., Fedorov I.G., Mel'nikova L.I., Storozhakov G.I. Psyllium using in chronic liver diseases and hepatic encephalopathy. Arhiv vnutrennej mediciny [Archive of internal medicine], 2012, no. 5, pp. 19-25 (in Russian). DOI:10.20514/2226-6704-2012-0-5-19-25
9. Ротштейн В.Г., Богдан М.Н., Долгов С.А. Эпидемиология депрессий. В кн.: Депрессия и коморбидные расстройства. Под ред. А.Б. Смулевича. М: Медицина 1997; 138-164.
Rotshtejn V.G., Bogdan M.N., Dolgov S.A. Jepidemiologija depressij. Depressija i komorbidnye rasstrojstva. Pod red. A.B. Smulevicha. [Epidemiology of depression. Depressions and Comorbid Disorders. Ed. by A.B.Smulevich].Moscow: Medicina 1997; 138-164 (in Russian).
10. Снежневский А.В. Клиническая психопатология. Руководство по психиатрии. М.: Медицина, 1983:16–98.
Snezhnevskij A.V. Klinicheskaja psihopatologija. Rukovodstvo po psihiatrii [Clinical psychopathology. Guide to psychiatry]. Moscow, Medicina Publ., 1983. pp. 16-98 (in Russian).
11. Хильдебрандт Г., Мозер М., Лехофер М. Хронобиология и хрономедицина. М.: Арнебия. 2006: 144с.
Hildebrandt G., Moser M., Lehofer M. Chronobiologie und Chronomedizin: biologische rhythmen — medizinische konsequenzen. Stuttgart, Hippokrates Publ., 1998, 141 p. (Russ. ed.: Hil'debrandt G., Mozer M., Lehofer M. Hronobiologija i hronomedicina. Moscow, Arnebija Publ., 2006. 144 p.)
12. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association; 2013. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.
13. Becker-Krail D., McClung C. Implications of circadian rhythm and stress in addiction vulnerability. F1000Research. 2016; 13(5):59.
14. Benedetti F., Barbini B., Colombo C. et al. Chronotherapeutics in a psychiatric ward. Sleep Medicine Reviews. 2007; 11: 509–522.
15. Berdynaj D., Boudissa S.N., Grieg M.S. et al. Effect of chronotype on emotional processing and risk taking. Chronobiol Int. 2016; 33(4): 406-18.
16. Borbely A.A. A two process model of sleep regulation. Human Neurobiology.1982; 1(3):195-204.
17. Droit-Volet S. Time perception, emotions and mood disorders. Journal of Physiology-Paris. 2013; 10: 255–264.
18. Duval F., Mokrani M.C., Erb A. et al. Chronobiological hypothalamic–pituitary–thyroid axis status and antidepressant outcome in major depression. Psychoneuroendocrinology. 2015; 59: 71-80.
19. Ford D.E., Kamerow D.B. Epidemiological study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? JAMA.1989; 262: 1479-1484.
20. Gerasimchuk M.J. Comprehensive and integrated assessment of patients with depression. Abstr. 16th ESDAP International Congress. Acta Dermato-Venereologica. Saint-Petersburg, 2015; 95, pp. 28-29
21. Guaiana G., Gupta S., Chiodo D. et al. Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013, Issue 12.
22. Gubin D.G., Weinert D. Deterioration of temporal order and circadian disruption with age 2: Systemic mechanisms of aging-related circadian disruption and approaches to its correction. Advances in Gerontol. 2016; 6 (1): 10-20
23. Grüter W., Pöldinger W. Maprotiline. Mod Probl Pharmacopsychiatry. 1982; 18: 17-48.
24. Halberg F. Chronobiology. Annu. Rev. Physiol., 1969; 31: 675–725
25. Iitaka C., Miyazaki K. et al. A role for glycogen synthase kinase-3beta in the 41 mammalian circadian clock. J Biol Chem 2005; 280: 29397-402.
26. Keller K.L., Zöschg S., Grünewald B. Chronotype and depression in adolescents — a review. Kinder Z Jugendpsychiatr Psychother.2016; 44 (2): 113-26.
27. Kraepelin E., Fleck U. Ueber die Tagesschwankungen bei Manisch-Depressiven. Psychologische Arbeiten. 1922; 7: 213-353.
28. Lee H.-J., Son G.-H., Geum D. Circadian Rhythm Hypotheses of Mixed Features, Antidepressant Treatment Resistance, and Manic Switching in Bipolar Disorder. Psychiatry Investig. 2013; 10 (3): 225-32.
29. Leopolda K., Reifb A., Haacka S. et al. Type 2 diabetes and pre-diabetic abnormalities in patients with bipolar disorders.J Affect Disord.2016; 189: 240-5.
30. Liira J., Verbeek J., Ruotsalainen J. Pharmacological Interventions for Sleepiness and Sleep Disturbances Caused by Shift Work. JAMA.2015; 313(9): 961-962.
31. Madrid-Navarro C.J., Sanchez-Galvez R., Martinez-Nicolas A. et al. Disruption of circadian rhythms and delirium, sleep impairment and sepsis in critically ill patients. Potential therapeutic implications for increased light-dark contrast and melatonin therapy in an ICU environment. Curr Pham. 2016; 21(24): 3453-3468.
32. Nierenberg A.A., Keefe B.R., Leslie V.C. et al. Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine. J Clin Psychiat.1999; 60: 221-225.
33. Papousek M. Chronobiologishe aspekte der zyklothymie. Fortsch. Neurol.Psychiatre.1975; 43: 381-440
34. Summa K.C., Turek F.W. The Clocks within Us. Scientific American. 2015; 312 (2): 50-55.
35. Tseng P.T., Chen Y.W., Tu K.Y. et al. Light therapy in the treatment of patients with bipolar depression: A meta-analytic study. Eur Neuropsychopharmacol. 2016. doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.03.001.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/ The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Статья получена/article received 11.05.2016 г.

УДК 616.24-002.2-036

М.А. Карнаушкина[1], С.В. Федосенко[2], А.Э. Сазонов[3], В.А. Петров[2], Р.М. Ваколюк[1], Л.И. Дворецкий[1], Л.М. Огородова[2]

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

[2] — ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия

[3] — ГБОУ ВПО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова Минобразования России, Москва, Россия

СЛОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ХОБЛ КАК ВЫЗОВ СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПУЛЬМОНОЛОГИИ

M.A. Karnaushkina[1], S.V. Fedosenko[2], A.E. Sazonov[3], V.A. Petrov[2], R.M. Vakoluyk[1], L.I. Dvoretckiy[1], L.M. Ogorodova[2]

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

[2] — Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

[3] — M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

DIFFICULTY OF COPD PREDICTING AS A CHALLENGE TO MODERN CLINICAL PULMONOLOGY

Резюме

В последние годы современное медицинское сообщество пришло к выводу, что применяемые в настоящее время прогностические критерии течения ХОБЛ не позволяют с высокой достоверностью предсказать дальнейшее развитие заболевания, его осложнения и исходы. Наиболее востребованным прогностическим критерием в клинической практике по-прежнему остается определение уровня $ОФВ_1$. Однако накоплена достаточная доказательная база, делающая необходимым расширение списка критериев для определения более точного прогноза течения и клинического исхода заболевания. Ведущей задачей современной пульмонологии, становится поиск прогностических маркеров, комплекса нескольких параметров, способных обеспечить прогноз и своевременный выбор терапии. Одними из них могут стать наличие у больных ХОБЛ коморбидных заболеваний и высокой частоты обострений.

Ключевые слова: *ХОБЛ, прогностические критерии, $ОФВ_1$, обострения, коморбидные заболевания.*

Abstract

In recent years, medical community has come to the conclusion that the currently used prognostic criteria of the course of COPD, do not allow to predict the further development of the disease, its complications and outcomes with high accuracy. The most popular predictor in clinical practice remains the determination of the level of FEV1. However, the need to expand the list of criteria for determination of a more precise prognosis and clinical outcome of the disease is obvious. The main task of modern pulmonology is the search for prognostic markers of several complex parameters, capable of ensuring the timely prognosis and choice of adequate therapy. The presence of comorbid diseases and high frequency of exacerbations in COPD patients should be treated as such markers.

Key words: *COPD, prognostic criteria, FEV1, exacerbation, comorbid diseases*

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-4-14-20

ОЕЛ — общая емкость легких, ООЛ — остаточный объем лёгких, $ОФВ_1$ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является важной причиной заболеваемости и смертности во всем мире [18]. В последние годы ведение больных ХОБЛ существенно изменилось, в частности, согласно GOLD, данное заболевание можно предотвратить и лечить. Однако ХОБЛ

*Контакты/Contacts. E-mail: kar3745@yandex.ru.

по-прежнему рассматривается как прогрессирующее заболевание, в основе которого лежит персистирующее воспаление. Важной клинической задачей, становится поиск маркеров прогноза заболевания [18].

Постбронходилатационный показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) остается основным критерием, рекомендованным GOLD для оценки тяжести течения болезни и динамического наблюдения за пациентом с ХОБЛ [18]. Однако данный показатель не позволяет однозначно судить о прогнозе заболевания. Исследования, Barns P.J. et al. (2009) показали, что для анализа прогрессирования ХОБЛ необходимо учитывать и другие критерии [7], например, шкалы многокомпонентной оценки. Помимо $ОФВ_1$ в них могут входить следующие параметры: оценка выраженности симптомов, включая одышку (модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки (mMRC) или оценочный тест ХОБЛ (CAT)), толерантность к физической нагрузке по данным 6-минутного шагового теста, частота обострений за предшествующий год, индекс курения [1] .

В настоящее время отсутствуют простые прогностические критерии течения ХОБЛ. В связи с этим цель выполненного обзора — поиск результатов исследований, содержащих информацию о параметрах, которые могут выступить в роли прогностических критериев ХОБЛ.

Нарушение респираторной функции как важнейшая клинико-функциональная характеристика, влияющая на прогноз ХОБЛ

Бесспорно, степень нарушения респираторной функции в настоящее время остается важнейшей характеристикой прогрессирующего течения ХОБЛ. Наиболее значимым предиктором нарушений респираторной функции является $ОФВ_1$. В соответствии с данными многочисленных исследований (TORCH [8, 43], UPLIFT [16] и ECLIPSE [42]), в которых для оценки тяжести и прогрессирования болезни использовалась спирометрическая классификация GOLD. При снижении показателей скорости воздушного потока наблюдается увеличение риска обострений, госпитализаций и смерти (GOLD) [18]. Таким образом, $ОФВ_1$ сегодня относят к ведущим критериям тяжести и прогрессирующего течения ХОБЛ.

В то же время $ОФВ_1$, как прогностический критерий, имеет свои недостатки. Так, оценить динамику ухудшения течения ХОБЛ по функции легких возможно только при повторном проведении спирометрического теста через 3-6-12 месяцев после исходного обследования пациента. Уровень $ОФВ_1$ не позволяет определить при первичном обращении, является течение болезни стабильным или неуклонно прогрессирующим. По данным проведенных исследований существует лишь ассоциация между показателями $ОФВ_1$, симптомами (степенью одышки, кашлем, продукцией мокроты) и качеством жизни пациента (GOLD) [25, 36, 37].

Пожалуй, наиболее важным симптомом ХОБЛ, определяющим обращение больных к врачу, является одышка [1]. По данным работ Nishimura et al. (2012) выраженность одышки по шкале mMRC является достоверным прогностическим критерием пятилетней выживаемости больных ХОБЛ [35]. В исследовании Cote C. G , Pinto-Plata et al. (2008) продемонстрирована зависимость между показателями летальности при ХОБЛ и переносимости физической нагрузки, определяемой по расстоянию, пройденному пациентом во время теста с 6-минутной ходьбой [11].

В целом, показатели $ОФВ_1$, как было показано в многочисленных исследованиях, не коррелируют со степенью выраженности одышки, а прогностическая оценка тяжести течения ХОБЛ с использованием только этих двух показателей не точна [10, 11, 25, 34, 36, 37]. Для более достоверного прогноза предложены шкалы многокомпонентной оценки тяжести состояния больных (шкала оценки тяжести состояния больных ХОБЛ — BODE, индекс DOSE, индекс ADO). Данные шкалы включают в себя, кроме выраженности одышки, $ОФВ_1$ и толерантности к физической нагрузке, такие критерии, как количество обострений за предшествующие 12 месяцев, возраст пациента, индекс курения [1, 18].

Очевидно, что степень выраженности одышки отражает изменение не скорости воздушного потока, а показателей статической и динамической гиперинфляции (остаточный объем лёгких (ООЛ), общая емкость легких (ОЕЛ), отношение ООЛ\ОЕЛ, отношение инспираторной емкости легких к ОЕЛ ($Е_{вдоха}$\ОЕЛ), снижение диффузионной способности легких), которые сами по себе могут являться предикторами прогрессирования ХОБЛ [12, 37]. Однако значение этих функциональных показателей не учитывается в классификациях, рекомендованных GOLD, а также в шкалах многокомпонентной оценки тяжести заболевания.

Таким образом, несмотря на то, что $ОФВ_1$ является важным параметром прогрессирующего течения ХОБЛ, необходимо вводить дополнительные критерии прогноза заболевания.

Клинико-анамнестические критерии прогрессирующего течения ХОБЛ

Частота обострений заболевания рассматривается в последние годы в качестве важного прогностического критерия при ХОБЛ. Это связано с тем, что подтверждена взаимосвязь высокой частоты обострений со снижением $ОФВ_1$ и возрастающим риском смерти при ХОБЛ [15, 18]. Barns P.J. (2009) , а также другие исследователи продемонстрировали, что при сходных показателях бронхиальной обструкции число обострений у больных на протяжении года может значительно различаться, и в случаях двух и более эпизодов обострений в год, отмечается выраженное прогрессирование ХОБЛ, оцениваемое по скорости снижения $ОФВ_1$ [7, 28, 36]. В связи с этим критерий частоты обострений предложен к использованию в классификации, основанной на интегральной оценке симптомов, спирометрических данных и риска развития обострений (GOLD, 2014), при многокомпонентной оценке больных по индексу BODE и DOSE, а также в классификации испанского общества пульмонологов и торакальных хирургов, в качестве важного предиктора тяжелого прогрессирующего течения ХОБЛ [1].

Однако показатель частоты обострений заболевания продемонстрировал высокую прогностическую значимость только при сочетании его с одним или несколькими дополнительными параметрами: показателем $ОФВ_1$, степенью выраженности одышки, индексом курения или возрастом пациента [21, 23, 24, 26, 38]. Так, у больных с большим количеством обострений (2 и более в год) и низкими показателями $ОФВ_1$ отмечена низкая толерантность к физической нагрузке (по данным 6-минутного шагового теста), прогрессирующее течение заболевания и высокий риск смерти [26, 31, 46].

Фенотипирование при ХОБЛ стало еще одной попыткой определения потенциального комплексного критерия прогноза тяжести и исхода заболевания. В 1955 году Dornhorst, а позже и Burrows (1966) предложили разделить пациентов с ХОБЛ на два фенотипа: эмфизематозный и бронхитический. Эмфизематозный фенотип характеризуется выраженным дефицитом массы тела, одышкой, незначительным малопродуктивным кашлем, функциональными признаками гиперинфляции, рентгенологическими признаками эмфиземы и снижением диффузионной способности легких. Больные с бронхитическим фенотипом ХОБЛ обладают повышенным индексом массы тела; при этом ведущим клиническим симптомом является кашель со слизисто-гнойной или гнойной мокротой. Уже на ранних стадиях у таких больных выявляются признаки легочного сердца, при рентгенологическом и функциональном исследовании преобладают признаки бронхита. Данные фенотипы характеризуют различия между пациентами, страдающими ХОБЛ, связанные с клинически значимыми проявлениями и важными исходами заболевания. При этом различия в выраженности прогрессирования заболевания у пациентов с этими фенотипами выявлены не были [3, 32, 44]. В 2012 году испанское общество пульмонологов и торакальных хирургов усовершенствовало классификацию с использованием фенотипов, добавив рекомендации по учету частоты обострений. В результате разработана классификация, представляющая более исчерпывающую клинико-функциональную и прогностическую характеристику фенотипов. Недостатком этой классификации является необходимость проведения высокотехнологичного и дорогостоящего обследования (мультиспиральной компьютерной томографии, бодиплетизмографии, исследования диффузионной способности легких). Следует учитывать, что сохраняются пациенты, которые по данной классификации не соответствуют ни одному из этих фенотипов.

Персистирующее воспаление как основа прогрессирования ХОБЛ

В развитии ХОБЛ большое значение имеют нарушения защитной системы легких, включающей: клеточные механизмы (инфильтрация провоспалительными и эффекторными клетками тканей респираторного тракта); гуморальные механизмы — (цитокиновая дисрегуляция и повышение продукции маркеров системного воспаления) и систему свободнорадикальных механизмов (оксидативный и нитрозивный стрессы) [3, 13, 14, 35].

Клеточные механизмы играют ведущую роль в развитии местного воспаления при ХОБЛ. Оно характеризуется привлечением в дыхательные пути повышенного количества нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов, которые выделяют вазоактивные простагландины, лейкотриен В4, обладающие хемотаксическим действием для других клеток. Нейтрофилы синтезируют ряд провоспалительных медиаторов, в первую очередь — протеазы (включая нейтрофильную эластазу), TNF-a, IL-8, способствующие развитию нейтрофильного воспаления [14, 17, 35]. Макрофаги участвуют в персистенции воспаления путем секреции медиаторов: TNF-a, IL-8, IL B4.

Источниками медиаторов воспаления при ХОБЛ являются также эпителиальные клетки респираторного тракта. Воздействие полютантов на эпителиальные клетки приводит к выбросу провоспали-

тельных цитокинов и молекул адгезии [3, 13, 17, 35], что приводит к поддержанию местного воспаления.

Долгое время считалось, что основным местом воспаления при ХОБЛ являются дыхательные пути и легочная паренхима [4]. Однако в последней редакции GOLD отмечено, что, хотя ХОБЛ поражает легкие, она также приводит и к значимым системным проявлениям [4, 5, 40].

Последние исследования показали, что при ХОБЛ в крови часто выявляются повышение маркеров системного воспаления: С-реактивного белка, фибриногена, провоспалительных цитокинов, TNF-a, IL-6, IL-8 [4, 41]. Наличие системного воспаления продемонстрировано в работах Gan W. Q. et al. (2004), показавшего повышение провоспалительных цитокинов и других медиаторов у больных ХОБЛ и ее зависимость от прогрессирования заболевания [14]. Исследования Agusti (2012) также показали, что у больных ХОБЛ с прогрессирующим течением наблюдается интенсификация реакций окисления, способствующая усилению системного воспаления [3, 4]. Quint J.K., Donaldson G.C. с соавторами (267 больных в течение 13 лет) установили, что высокий уровень фибриногена, как маркера системного воспаления, приводит к более быстрому снижению $ОФВ_1$ [38]. Несколько исследователей показали, что нейтрофилы, выделенные из крови пациентов ХОБЛ, обладают усиленным внеклеточным протеолизом, хемотаксисом и повышенной экспрессией поверхностных молекул адгезии [40]. Все эти данные свидетельствуют о развитии в организме больных ХОБЛ системного воспаления [3, 4, 35], повреждающего как легкие, так и другие системы органов, тем самым обусловливая прогностически неблагоприятный характер течения заболевания.

В настоящее время остается не до конца изученной взаимосвязь между местным и системным воспалением при ХОБЛ. Так, Sinden N.J. (2013) и Barns P.J. (2009) считают, что основным механизмом системного воспаления является механизм «перелива медиаторов воспаления», при котором под воздействием аэрополютантов из клеток респираторного тракта высвобождаются эндогенные оксиданты, которые, поступая в кровь, оказывают мощное повреждающее действие на другие органы и системы [7, 40]. Иная точка зрения принадлежит Agusti A. (2009), который придерживается мнения, что патогенез системного воспаления при ХОБЛ заключается в кооперации клеточных механизмов и генетических факторов [3, 4].

Таким образом, системное воспаление является патогенетической основой внелегочных проявлений ХОБЛ, выраженность и характер которых определяют тяжесть, степень прогрессирования и клинический исход заболевания. В то же время, необходимо продолжить поиск более доступных практическому врачу маркеров для оценки уровня системного воспаления. Такими маркерами могут стать коморбидные заболевания — клинические проявления патологического воздействия системного воспаления на органы и ткани пациента, страдающего ХОБЛ.

Коморбидные заболевания как потенциальные клинические маркеры, отражающие активность системного воспаления и прогрессирующего течения ХОБЛ

Известно, что болезни, патогенетически связанные с ХОБЛ и являющиеся результатом «системного окислительного взрыва», относятся к коморбидным [6, 17, 35]. Agusti et al. (2012) предлагают рассматривать данную группу заболеваний в качестве одного из проявлений «системного полиорганного воспаления» [3, 4].

В ходе крупных многоцентровых исследований Garcia-Aymemerich (2003), Martinez (2006), Calverley (2007) продемонстрировано, что основными причинами смертности при ХОБЛ являются дыхательная недостаточность (25% — 5%), сердечно-сосудистые заболевания (12% — 0,5%) и рак легких (3% — 0,01%) [8, 15, 30]. В ходе других исследований установлено, что ХОБЛ ассоциирована с более высоким риском развития гипертонии, атеросклероза, сердечной недостаточности, рака легких, остеопороза, метаболических расстройств, а вследствие этого, с более высоким риском смерти у данной категории больных [9, 22, 27, 29, 33]. В связи с этим выявление коморбидных заболеваний является важной частью анализа прогноза и исхода ХОБЛ.

ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания

Респираторная и кардиоваскулярная системы взаимосвязаны. Так, сердечно-сосудистая патология — наиболее частая группа коморбидных болезней у больных ХОБЛ. Это подтверждается данными Mannino D. M., McGarvey L. P. с соавторами, которые продемонстрировали высокий риск смерти от инфаркта миокарда вне зависимости от пола, возраста и стажа курения [16, 29]. В исследовании Trial (6 000 пациентов в течение 14 лет) показано, что $ОФВ_1$ является независимым предиктором смерти от инфаркта миокарда при ХОБЛ. При этом отмечено, что пациенты с ХОБЛ легкой и средней степеней тяжести чаще умирали не от нарастающей дыхательной недостаточности, а от разви-

тия сердечно-сосудистых катастроф [1]. В работе Mannino D.M., Thorn D., Swensen A. показано, что у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ артериальная гипертензия развивалась в 1,6 раза чаще, чем у этой же возрастной группы без данного заболевания [29].

Многочисленные исследования подтверждают, что системное воспаление является ведущим механизмом сердечно-сосудистых заболеваний при ХОБЛ, который реализуется через развитие дисфункции эндотелиальных клеток, формирование атеросклеротических бляшек и хронической сердечной недостаточности [9, 14, 29, 40, 41]. Кроме этого, существует ряд доказательств развития диастолической дисфункции миокарда левого желудочка у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ [9, 22].

Таким образом, патология сердечно-сосудистой системы является патогенетически связанным с ХОБЛ заболеванием, которое ухудшает прогноз у данной категории пациентов.

ХОБЛ и нарушение обмена веществ

У больных ХОБЛ существует повышенный риск развития нарушения обмена веществ, патогенетически связанный с системным воспалением. Повышенный риск развития диабета может быть связан с увеличением уровня провоспалительных цитокинов TNF-a и IL-6, вызывающих инсулинорезистентность [6, 7].

Метаболическим синдромом, который характеризуется ожирением, сахарным диабетом, гипертонией и гиперлипидемией, по данным китайских исследователей, страдают около 20% больных ХОБЛ вне зависимости от стадии заболевания. Предполагают, что его развитие связано с увеличением синтеза TNF-a, IL-6, СРБ и фибриногена [35, 41]. В другом аналогичном исследовании, метаболический синдром был выявлен почти у половины пациентов также независимо от стадии заболевания [7]. На основании этих исследований можно предположить, что метаболический синдром отражает патогенетическую связь развития сахарного диабета, сердечно-сосудистой патологии и ХОБЛ на фоне системного воспаления [4, 7] .

Другим проявлением нарушения обмена веществ является потеря массы тела у больных с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ, вплоть до кахексии, что связано с повышением концентрации цитокинов (TNF-a) и дисбалансом в системе окислительного стресса. К дисфункции скелетной мускулатуры также приводит дисбаланс в системе оксидативного стресса. Радикалы оксидативного стресса увеличивают протеолиз, подавляют синтез мышечного белка, приводя к прогрессирующей потере массы тела [13], что является прогностическим критерием смертности при ХОБЛ вне зависимости от респираторной функции и индекса курения [7].

ХОБЛ и остеопороз

Еще одной коморбидной патологией, часто выявляемой у больных ХОБЛ, является остеопороз. Несколько исследований показало снижение минеральной костной плотности ткани вне зависимости от тяжести течения ХОБЛ [2, 19, 20, 45]. Другое исследование выявило остеопороз у 75% пациентов с 4 стадией ХОБЛ. Существует ряд доказательств, что остеопороз ассоциирован с увеличением ригидности стенки сосудов и повышением уровня IL-6, что предполагает его связь с риском формирования сердечно-сосудистой патологии, и, следовательно, с системным воспалением [19]. По данным A. Wedzicha, Allister D.A. et al. (2013) остеопороз, также как потеря массы тела, ассоциирован с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ [46], что свидетельствует об общих механизмах в их патогенезе.

ХОБЛ и анемия

Вопреки общепринятому мнению о повышении уровня гемоглобина при прогрессирующей дыхательной недостаточности, при ХОБЛ существует высокая распространенность анемии. Она выявляется у 15-30% пациентов с тяжелым течением ХОБЛ, в то время, как эритроцитоз у этой категории больных выявляется лишь в 6% случаев [4, 7]. В некоторых исследованиях показано, что анемия является независимым предиктором смертности при ХОБЛ [6, 17]. Механизмы, лежащие в основе данного системного проявления обструктивной болезни, изучены пока недостаточно, но есть основания предполагать, что они имеют воспалительную природу.

Таким образом, сердечно-сосудистые заболевания, метаболические расстройства, остеопороз и анемия составляют группу коморбидных заболеваний, связанных с воспалением при ХОБЛ и ухудшающим прогноз течения заболевания. Возможно, противовоспалительная терапия ХОБЛ способна улучшить течение сопутствующей патологии.

Выводы и заключение

ХОБЛ является полисиндромным заболеванием с системными проявлениями. В настоящее время наиболее востребованным в клинической практике для диагностики и оценки прогноза течения ХОБЛ, согласно рекомендациям GOLD по-прежнему остается определение уровня $ОФВ_1$. Однако накоплена

достаточная доказательная база, обосновывающая целесообразность дополнения списка прогностических критериев.

Наличие коморбидных заболеваний и высокая частота обострений являются независимыми от $ОФВ_1$ прогностическими параметрами тяжелого прогрессирующего течения ХОБЛ. Для врачей различных специальностей имеет важное значение признание того, что развитие коморбидных заболеваний и частота обострений являются клиническими маркерами системного воспаления и прогрессирующего течения ХОБЛ.

Необходимо продолжить поиск прогностических маркеров, комплекса нескольких параметров, способных обеспечить прогноз и своевременный выбор терапии.

Возможно, в клиническом плане будет полезно ввести степень прогностического риска тяжелой прогрессирующей ХОБЛ. Это поможет врачу правильно оценить тяжесть болезни, разработать план ведения пациента с целью выявления и лечения коморбидной патологии, что, в итоге, позволит изменить прогноз течения ХОБЛ, достойно ответив на брошенный болезнью вызов современной медицине.

Ⓐ

Список литературы/References:

1. Авдеев С.А. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения. Пульмонология. 2013; 3: 5-18.
   Avdeev S.N. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Pulmonology. 2013; (3): 5-18 (in Russian).
2. Дворецкий Л.И. Остеопороз у больных ХОБЛ: коморбидность или системное проявление? Consilium Medicum. 2007; 9(12): 42-48.
   Dvoretsky L.I., Chistyakova E.M. Osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: is it comorbidity or a systemic manifestation? Consilium Medicum. 2007; 9(12): 42-48 (in Russian).
3. Agustí A., Edwards L.D., Rennard S.I. et al. 2012. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: A novel phenotype. PLoS ONE 7(5): e37483. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0037483.
4. Agustí A., Faner R. Systemic Inflammation and Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Proceedings of the American Thoracic Society. 2012; 9(2): 43-46.
5. Agusti A, Vestbo J. Current controversies and future perspectives in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011; 184: 507–513.
6. Bakakos P., Kostikas K., Loukides S. COPD and comorbidities. 2010, 23(1): 24-27.
7. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD Eur. Respir. J. 2009; 33: 1165–1185.
8. Calverley P.M.A., Anderson J.A., Celli B. et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH Study results. Thorax. 2010; 65: 719-725.
9. Caram L.M., Ferrari R., Naves C.R. Association between left ventricular diastolic dysfunction and severity of chronic obstructive pulmonary disease. Clinics (Sao Paulo). 2013; 6: 772-776.
10. Celli B.R., Cote C.G., Lareau S.C. et al. Predictors of Survival in COPD: More than Just the FEV1. Respir. Med. 2008; 102(Supplement 1): 27–35.
11. Cote C.G., Pinto-Plata V.M., Marin J.M. et al. The modified BODE index: validation with mortality in COPD. Eur. Respir. J. 2008; 32: 1269–1274.
12. Drummond M., Hansel N., Connett J. et al . Spirometric predictors of lung function decline and mortality in early chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012; 185: 1301–1306.
13. Footitt J., Mallia P., Durham A.L. et al. Oxidative and Nitrosative Stress and Histone Deacetylase-2 Activity in Exacerbations of COPD. Chest. 2016; 149: 62-73.
14. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a metaanalysis. Thorax. 2004; 59: 574– 580.
15. Garcia-Aymerich J., Lange P., Benet M., Schnohr P. et al. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. Thorax. 2006; 61(9): 772-778.
16. McGarvey L.P., Magder S., Burkhart D. et al. Cause-specific mortality adjudication in the UPLIFT® COPD trial: Findings and recommendations. Respiratory Medicine. 2012; 106(4): 515–521.
17. Gaur S.N., Goel N. Systemic Manifestations of COPD. Medicine Update. 2012; 22: 386-389.
18. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf. Revised 2011
19. L. Graat-Verboom, Wouters E.F.M., Smeenk F.W.J.M., van den Borne B.E.E.M., Lunde R., Spruit M.A.. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. Eur. Respir. J. 2009; 34: 209–218.
20. Graat-Verbooma L., Smeenka F.W.J.M., van den Bornea B.E.E.M. et al. Progression of osteoporosis in patients with COPD: A 3-year follow up study. Respiratory Medicine. 2012; 106(60: 861–870.
21. Halpin D.M., Decramer M., Celli B., Kesten S., Liu D. Exacerbation frequency and course of COPD. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2012; 7: 653–661.
22. Huang Y.S., Feng Y.C., Zhang J. Impact of chronic obstructive pulmonary diseases on left ventricular diastolic function in hospitalized elderly patients. Clin. Interv. Aging. 2014; 10: 81-87.
23. Hurst J., Vestbo J., Anzueto A. et al . Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 2010; 363: 1128–1138.
24. Jenkins C.R., Celli B., Anderson J.A., Ferguson G.T., Jones P.W. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study. Eur. Respir. J. 2012, 39: 38–45.
25. Johns D.P., Walters J.A., Walters E.H. Diagnosis and early detection of COPD using spirometry. J. Thorac. Dis. 2014; 6: 1557–1569.
26. Jones P.W., Chen W.H., Wilcox T.K., Sethi S., Leidy N.K. Characterizing and quantifying the symptomatic features of COPD exacerbations. Chest. 2011; 139: 1388–1394.
27. Lankeit M., Held M. Incidence of venous thromboembolism in COPD: linking inflammation and thrombosis? Eur. Respir. J. 2016; 47: 369–373.
28. Mannino D.M., Make B.J. Is it time to move beyond the “O” in early COPD? Eur. Respir. J. 2015; 46: 1535–1537.
29. Mannino D.M., Thorn D., Swensen A., Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. Eur. Respir. J. 2008; 32: 962–969.

30. Martinez F.J., Raczek A.E., Seifer F.D. qt al. COPD-PS Clinician Working Group. Development and initial validation of a self-scored COPD Population Screener Questionnaire (COPD-PS). COPD. 2008; 5(2): 85-95.
31. Miller A., Raskin J.M. The natural history of COPD: confirming and going beyond Fletcher and Peto. Eur. Respir. J. 2014; 44: 280–283.
32. Miravitlles M., Calle M., Soler-Cataluña J. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. Arch. Bronconeumol. 2012; 48: 86–98.
33. Sinden N.J., Stockley R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: an update of treatment related to frequently associated comorbidities. Ther. Adv. Chronic. Dis. 2010; 1(2): 43–57.
34. Nishimura M., Makita H., Nagai K. et al . Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2012; 185: 44–52.
35. Nussbaumer-Ochsner Y., Rabe K.F. Systemic manifestations of COPD. Chest. 2011; 139(1): 165-173.
36. Papaioannou A.I., Loukides S., Gourgoulianis K.I., Kostikas K. Global assessment of the COPD patient: Time to look beyond FEV1? Respir. Med. 2009; 103: 650-660.
37. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party. Standardization of lung function tests. European Community for steel and coal. Official statement of the European Respiratory Society. Eur. Respir. J. 1993; 6: 5–40.
38. Quint J.K., Donaldson G.C., Hurst J.R. et al. Predictive accuracy of patient-reported exacerbation frequency in COPD. Eur. Respir. J. 2011; 37: 501–507.
39. Rennard S.I., Drummond M.B. Early chronic obstructive pulmonary disease: definition, assessment, and prevention. Lancet. 2015; 385: 1778–1788.
40. Sinden N.J., Stockley R.A. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of 'overspill' of inflammatory mediators from the lungs? Review of the evidence. Thorax. 2010; 65: 930-936.
41. Valvi D., Mannino D.M., Muellerova H., Tal-Singer R. Fibrinogen, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and outcomes in two United States cohorts. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2012, 7: 173–182.
42. Vestbo J., Anderson W., Coxson H.O. et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End point (ECLIPSE). Eur. Respir. J. 2008; 31: 869–873.
43. Vestbo J. The TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health) survival study protocol. Eur. Respir. J. 2004; 24: 206–210.
44. Vestbo J., Hurd S., Agusti A. et al . Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013; 187: 347–365.
45. Vrieze A., de Greef M.H., Wijkstra P.J., Wempe J.B. Low bone mineral density in COPD patients related to worse lung function, low weight and decreased fat-free mass. Osteoporos. Int. 2007; 18: 1197–1202.
46. Wedzicha J.A., Brill S.E., Allinson J.P. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. BMC Medicine. 2013, 11: 181.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/ The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Статья получена/article received 16.05.2016 г.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГИПОНАТРИЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ: ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ AKERSHUS CARDIAC EXAMINATION (ACE) 2 STUDY.

PLoS One. 2016 Aug 16;11(8):e0161232. doi: 10.1371/journal.pone.0161232.

PREVALENCE AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF HYPONATREMIA IN PATIENTS WITH ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: DATA FROM THE AKERSHUS CARDIAC EXAMINATION (ACE) 2 STUDY.

Winther J.A., Brynildsen J., Høiseth A.D. et al.

Введение: гипонатриемия широко распространена и ассоциируется с высоким риском летального исхода у пациентов с сердечной недостаточностью. Распространенность и прогностическая значимость гипонатриемии у пациентов с обострением ХОБЛ в настоящее время не исследована.

Материалы и методы: в исследование были включены 313 пациентов с одышкой различной этиологии, в соответствии с рекомендациями были выявлены этиологические причины одышки, и пациенты были разделены на когорты. Уровень натрия в крови был определен при госпитализации пациентов, была проведена поправка на гипергликемию. Гипонатриемией считался уровень Na^+ менее 137 ммоль/л. Выживаемость оценивали в течение 816 дней наблюдения. Оценка проводилась отдельно в группе пациентов с острой сердечной недостаточностью (n=143) и в группе с обострением ХОБЛ (n=83).

Результаты: медиана гипонатриемии была ниже в когорте пациентов с обострением ХОБЛ по сравнению с когортой пациентов с острой сердечной недостаточностью (138,5 [135,9-140,5] vs. 139,2 [136,7-141,3] mmol/L, p = 0,02), тогда как распространенность гипонатриемии (27% [22/83] vs. 20% [29/143], p = 0,28) и процент летальных исходов (42% [35/83] vs. 46% [66/143], p = 0,56) статистически не различались. С использованием однофакторного регрессионного анализа Кокса было выявлено, что гипонатриемия ассоциируется с высоким риском летальности в группе пациентов с острой сердечной недостаточностью (ОР 1,85 [95%ДИ 1,08; 3,16], p = 0,02), но такой связи не было выявлено для пациентов с обострением ХОБЛ (ОР 1,00 [0,47; 2,15], p = 1,00). Различия влияния гипонатриемии на исход между обострением ХОБЛ и острой СН были статистически значимыми (p = 0,04) .

Выводы: гипонатриемия широко распространена как в группе пациентов с обострением ХОБЛ, так и в группе пациентов с острой сердечной недостаточностью, однако оказывает влияние на прогноз только среди пациентов с острой сердечной недостаточностью.

УДК 616.12-008.331:616.39]-008.9

Н.Т. Ватутин[1,2], А.Н. Шевелек[1], А.Э. Дегтярева*[1]

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

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

АЛЬДОСТЕРОН И ОЖИРЕНИЕ: ГДЕ ИСКАТЬ КЛЮЧ К ТЕРАПИИ?

M.T Vatutin[1,2], A.M. Shevelyok[1], G.E. Degtiarova*[1]

[1] M. Gorkiy Donetsk national medical university, Donetsk, Ukraine.

[2] V.K.Gusak Institute of emergency and reconstructive surgery, Donetsk, Ukraine

ALDOSTERONE AND OBESITY: WHERE TO LOOK FOR THE KEY TO THERAPY?

Резюме

Длительное время жировая ткань считалась гормонально неактивным «хранилищем» триглицеридов. На сегодняшний день накоплено достаточно доказательств в пользу того, что жировая ткань, помимо основного источника энергии, является активным эндокринным органом, играющим ключевую роль в поддержании гомеостаза и участвующим в патогенезе множества заболеваний. Ее избыток сопровождается гиперактивацией тканевой РААС, усилением локального и системного синтеза альдостерона и возникновением вторичного альдостеронизма. Альдостерон, в свою очередь, оказывает прямое воздействие на жировую ткань через большое количество МКР, экспрессированных на поверхности адипоцитов, что приводит к ускорению созревания последних и дальнейшему увеличению количества жировой ткани. Попадая в системный кровоток и воздействуя на другие органы, избыток этого гормона способствует развитию инсулинорезистентности, атеросклероза, прогрессированию системных воспалительных реакций. В данной статье проанализирована роль альдостерона в возникновении и прогрессировании всех основных компонентов метаболического синдрома: ожирения, АГ, нарушения углеводного обмена и дислипидемии. Рассмотрена возможность применения селективных и неселективных антагонистов минералокортикоидных рецепторов в комплексном лечении больных с ожирением, использование которых, возможно, станет ключом к предупреждению ассоциированных с ним осложнений.

Ключевые слова: *ожирение, метаболический синдром, альдостерон, адипоцитокины, тканевая ренин-ангиотензин-альдостероновая система, вторичный гиперальдостеронизм, инсулинорезистентность, дислипидемия, артериальная гипертензия, антагонисты минералокортикоидных рецепторов*

Abstract

For a long period of time adipose tissue was regarded as nonfunctioning ‘store’ of triglycerides. In our day and age there are enough evidence which confirm that, beside being a main source of energy, adipose tissue is an active endocrine organ, which plays a crucial role in maintaining homeostasis and taking part in the pathogenesis of many diseases. It`s excess is accompanied with hyperactivation of local renin-angiotensin-aldosterone system, increasing of local and systemic concentration of aldosterone and eventually leads to formation of secondary hyperaldosteronism. Aldosterone, in turn, has a direct effect on adipose tissue through a large number of mineralocorticoid receptors expressed on the surface of adipocytes. This leads to an accelerated maturation of the adipose cells and further increase in the amount of adipose tissue Reaching systemic circulation and influencing other organs, the excess of the hormone leads to the insulin resistance, atherosclerosis and progression of systemic inflammatory reactions. The role of aldosterone in the onset and progression of all components of metabolic syndrome — obesity arterial hypertension, glucose metabolism and dyslipidemia — are analyzed in this article. The possibility of usage of selective and non-selective antagonists of the mineralocorticoid receptor in complex treatment of patients with obesity is discussed. Who knows, maybe their use will become a key to the preventing of the obesity-associated complications.

Key words: *obesity, metabolic syndrome, aldosterone, adipocytokines, local renin-angiotensin-aldosterone system, secondary hyperaldosteronism, insulin resistance, dyslipidemia, hypertension, mineralocorticoid receptor antagonists*

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-4-21-29

АГ — артериальная гипертензия, АПФ — ангиотензин-превращающий фермент, АТ 2 — ангиотензин-2, ГК — глюкокортикоиды, ИМТ — индекс массы тела, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП липопротеины низкой плотности, МКР — минералокортикоидные рецепторы, МС — метаболический синдром, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД — сахарный диабет, ТАГ — триацилглицериды

*Контакты/Contacts. E-mail: an_home@mail.ru. Телефон: +380 50 928 09 37

Связь различных заболеваний с конституцией человека отмечалась еще во времена Гиппократа. Часто встречающиеся сочетания артериальной гипертензии (АГ) с дислипидемией, нарушением толерантности к глюкозе или сахарным диабетом (СД) 2 типа у пациентов с ожирением привлекали внимание многих выдающихся клиницистов: Г.Ф. Ланга, А.Л. Мясникова, Е.М. Тареева. В 1988 г. Gerald M. Reaven впервые на основании собственных наблюдений и исследований других авторов применил термин «метаболический синдром», к которому отнес сочетание АГ, нарушение толерантности к глюкозе и гиперинсулинемии, повышение уровня триацилглицеридов (ТАГ) и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Спустя год N.M. Kaplan дополнил понятие МС абдоминальным ожирением, подчеркивая значимость именного этого фактора в неблагоприятном прогнозе заболеваний и назвав уже новый симптомокомплекс «смертельным квартетом» [4].

На сегодняшний день ожирение стало глобальной эпидемией, поражающей как детей, так и взрослых, и представляет собой одну из важнейших проблем здравоохранения по всему миру. В большинстве стран Западной Европы ожирением страдают до 20% взрослого населения, а более 25% жителей имеют избыточную массу тела. В США данные показатели составляют 25% и 50% соответственно. За последние 10 лет распространенность ожирения возросла на 75%, а во многих экономически развитых странах — удвоилась [1]. Это повлекло за собой более детальное изучение патофизиологических свойств жировой ткани, которая длительное время считалась гормонально неактивным «хранилищем» ТАГ. И только в последние годы, в связи с возрастающей распространенностью связанных с ее избытком осложнений, таких как СД, сердечно-сосудистые поражения и злокачественные новообразования, жировая ткань стала рассматриваться как активный эндокринный орган, играющий ключевую роль в поддержании гомеостаза и участвующий в патогенезе многих заболеваний [50]. В настоящее время изучение эндокринной функции жировой ткани является областью пристального внимания исследователей, а в будущем, вероятно, станет сферой новых открытий медицины.

Выделяют два типа жировой ткани — белую и бурую, которые отличаются по гистологическому строению и функции. В то время как у некоторых млекопитающих оба вида жировой ткани сохраняются на протяжении всей жизни, у человека бурая жировая ткань имеется лишь у новорожденных и расположена преимущественно в области шеи и грудной клетки. С возрастом она замещается белой жировой тканью. Последняя по своей анатомической локализации делится на подкожную и висцеральную.

Основная физиологическая роль адипоцитов жировой ткани заключается в депонировании ТАГ в периоды избыточного поступления калорий с последующим использованием этого запаса в те периоды, когда расход энергии превышает потребление. Однако кумуляция и расход калорий — всего лишь одна из множества важных функций этих клеток. К настоящему времени накоплено немало сведений, подтверждающих, что адипоциты жировой ткани и макрофаги ее стромы способны синтезировать биологически активные вещества — так называемые адипопродуцируемые гормоны (адипокины, или адипоцитокины), к которым относятся лептин, адипонектин, резистин, провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли-α, С-реактивный белок, интерлейкин-6), регуляторы метаболизма липопротеинов (аполипопротеин Е, белок-переносчик эфира холестерина CETP), ингибитор активатора плазминогена-1 и др. [25]. Нельзя исключить возможность синтеза адипоцитами и оксида азота, что подтверждается экспериментом выделения окиси азота из белой жировой ткани крысы. Этот перечень не является окончательным, он регулярно дополняется постоянно растущим числом открываемых веществ.

Среди множества синтезируемых адипоцитами гормонов выделяют два основных типа: биологически активные вещества, специфичные для жировой ткани, которые являются истинными адипоцитокинами (адипонектин, лептин) и другие, в изобилии секретирующиеся жировой тканью, но не являющиеся характерными лишь для нее (ингибитор-1 активатора плазминогена, фактор некроза опухоли-α) [6]. Хорошо известна роль адипопродуцируемых гормонов в регуляции дифференцировки адипоцитов, энергетического гомеостаза, массы тела, метаболизма глюкозы и липидов, активно изучается их влияние на возникновение ожирения и связанных с ним осложнений [26, 50, 18] (табл. 1).

Значительное количество адипосекретируемых гормонов, синтезирующихся в этом крупнейшем органе человека, а также тесная взаимосвязь жировых клеток и сосудистой сети, облегчающая попадание секретируемых адипоцитокинов в системное кровообращение, позволяют жировой ткани претендовать на весомое место в регуляции биологических процессов в организме человека.

С открытием тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) было выявлено, что жировая ткань является важным источником синтеза многих компонентов этой гормональной цепи. Уже доказана локальная продукция ангиотензиногена, ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и ангиотензина-2 (АТ 2) адипоцитами. При этом обнаружено, что синтез этих веществ в большей степени выражен в висцеральной, а не в подкожной

Таблица 1. *Адипокины и их метаболические и кардиоваскулярные эффекты (адаптировано по [9, 22])*
Table 1. *Adipokines and their metabolic and cardiovascular effects (adapted from [9, 22])*

Вещество/ Substance	**Процессы/ Processes**	**Заболевания и факторы риска, сопутствующие ожирению/ Diseases and risk factors associated with obesity**
Адипоцитокины, гиперпродукция которых оказывает негативные эффекты Adipocytokines that overproduction has negative effects		
Ангиотензиноген, ангиотензин II	Повышение артериального давления, ангиогенез	Артериальная гипертензия
Интерлейкины	Воспаление, иммунный ответ, дифференцировка клеток	Онкологические заболевания, дистрофически-дегенеративные заболевания суставов
Ингибитор активатора плазминогена-1	Уменьшение фибринолиза, повышение инсулинорезистентности	Ишемическая болезнь сердца, тромбозы, сахарный диабет 2 типа
Инсулиноподобный ростовой фактор 1	Апоптоз, рост и пролиферация клеток	Онкологические заболевания
Лептин	Повышение аппетита, инсулинорезистентность	Ожирение, сахарный диабет 2 типа
Простагландины	Воспаление, гемостаз, фертильность	Дистрофически-дегенеративные заболевания суставов, тромбозы
Свободные жирные кислоты	Инсулинорезистентность, липолиз, атеросклероз	Ожирение, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа
Фактор некроза опухоли-α	Инсулинорезистентность, липолиз, атеросклероз, апоптоз клеток	Онкологические заболевания, сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца
Эстрогены	Половое развитие	Нарушение менструального цикла, онкологические заболевания
Висфатин	Инсулиноподобное действие	Сахарный диабет 2 типа, ожирение
Резистин	Повышает инсулинорезистентность? Атерогенный эффект	Ожирение, сахарный диабет 2 типа?
Кортизол (11 β-гидроксистероид дегидрогеназа тип 1)	Повышает инсулинорезистентность, липолиз	Сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром
Эндоканнабиноиды	Повышают липогенез, увеличивают потребление пищи	Ожирение
Адипоцитокины, обладающие протекторными эффектами Adipocytokines have protective effect		
Апелин	Кардиопротекторный эффект, положительное влияние на углеводный обмен	При недостатке: сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа
Адипонектин	Улучшает чувствительность клеток к инсулину, антиатерогенный эффект	При недостатке: сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца, онкология

жировой ткани. Предполагается, что компоненты РААС, образующиеся в жировой ткани, оказывают как системный эффект (попадая в кровоток и пополняя циркулирующую РААС), так и локальное действие непосредственно на жировую ткань [7, 36]. Вклад жировой ткани в системную РААС подтверждается обнаружением в 1,5 — 2 раза больших концентраций ренина, АПФ и АТ 2 в плазме крови тучных людей по сравнению с худыми. Локальная активация компонентов РААС жировой ткани оказывает паракринное и аутокринное действие на адипоциты, регулируя их рост и дифференцировку, развитие субклинического воспаления, усиление инсулинорезистентности жировой ткани.

Долгое время ведущая роль в патогенезе ассоциированных с ожирением осложнений, таких как СД, АГ, инсулинорезистентность, отводилась АТ 2 [39]. Однако его блокада, достигающаяся применением ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов к АТ 2, не всегда оказывалась эффективной. Стало очевидно, что эти препараты не в состоянии «в одиночку» справиться с гиперактивностью РААС и предотвратить или замедлить развитие осложнений, так часто сопровождающих ожирение. Это породило интерес исследователей к поиску новых эффекторов РААС, реализующих ее негативное влияние. Исследования последних лет позволили предположить, что часть эффектов, долгое время ассоциируемые лишь с действием АТ 2, могут быть обусловлены чрезмерной активностью альдостерона.

Действительно, все чаще стали появляться доказательства выработки альдостерона жировой тканью.

Установлено, что лица с ожирением в большинстве своем имеют повышенный уровень альдостерона крови, причем по мере прогрессирования ожирения концентрация этого гормона возрастает. Была выявлена четкая корреляция между уровнем альдостерона и индексом массы тела (ИМТ). Согласно данным работы Andronico G. et. al. [8] более высоким он был в группе пациентов с тяжелым ожирением по сравнению с группами с меньшим ИМТ. Goodfriend et. al. [25] выявили прямо пропорциональную зависимость между уровнем альдостерона крови и количеством висцерального жира, которое оценивали с помощью рентгеновской абсорбциометрии.

Анализируя данные исследований, можно рассматривать два основных механизма развития гиперальдостеронемии у больных с избыточной массой тела: прямой и опосредованный. Первый реализуется за счет самостоятельной продукции альдостерона адипоцитами при помощи функционально активной альдостерон-синтазы [10]. Второй обусловлен стимуляцией секреции альдостерона надпочечниками посредством адипокинов, минералкортикоидных рилизинг-факторов или окисленных свободных жирных кислот, в избытке высвобождающихся из депо висцерального жира. Ярким представителем минералкортикоидных рилизинг-факторов является CTRP1 (complement-C1q tumor necrosis factor-related protein 1). Он стимулирует синтез альдостерона в культивированных клетках коры надпочечников человека [31]. Самым мощным триггером, однако, считается окисленное производное линоленовой кислоты — наиболее распространенной в организме человека. Ее концентрация в крови прямо коррелирует с уровнем альдостерона. К чрезмерной стимуляции коры надпочечников у лиц с ожирением может приводить и повышенный уровень циркулирующего АТ 2, выделяемого жировой тканью.

Каково же биологическое значение альдостерона для самой жировой ткани? Экспериментальные [28] и клинические [18] исследования выявили, что адипоциты изобилуют большим количеством минералокортикоидных рецепторов (МКР), активация которых в физиологических условиях стимулирует адипогенез и дифференцировку клеток жировой ткани. Чрезмерная же активация этих рецепторов, вызванная избытком альдостерона, приводит к ускорению созревания адипоцитов и увеличению количества жировой ткани, а также к развитию инсулинорезистентности, атеросклероза, прогрессированию системных воспалительных реакций [39].

Тесная взаимосвязь между альдостероном и жировой тканью подтверждается и на генном уровне: у экспериментальных мышей и лиц с избыточной массой тела обнаруживают повышенную экспрессию микро-РНК МКР [28]. Это свидетельствует об увеличении количества МКР при ожирении, что приводит к усилению негативных эффектов, возникающих при их чрезмерной активации. Таким образом, ожирение сопровождается не только избыточной продукцией альдостерона, но и увеличением числа МКР в жировой ткани.

В настоящее время имеются убедительные сведения, что активация МКР при избыточной массе тела может происходить и за счет глюкокортикоидов (ГК) — кортизола и кортикостерона. Их концентрация в крови человека с избыточной массой тела в тысячу раз превышает концентрацию минералокортикоидов. В норме внутриклеточный фермент 11β-гидроксистероид дегидрогеназа-2, экспрессирующийся в большом количестве в печени, предстательной железе, яичках, жировой ткани, катализирует превращение активных ГК (кортизола, кортикостерона) в их неактивные метаболиты (кортизон, 11-дегидрокортикостерон), которые имеют меньшую афинность к МКР. В адипоцитах же активность этого фермента существенно уменьшается, что дает активным формам ГК преимущество над альдостероном в борьбе за связывание с МКР. Кроме того, увеличивается активность 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа, которая, наоборот, стимулирует превращение неактивного кортизона в активный кортизол.

Интересно, что в эксперименте [28] на культивированных адипоцитах мышей, дисфункция клеток жировой ткани, вызванная введением кортизола или кортикостерона, уменьшалась при назначении блокатора МКР эплеренона, но не блокатора ГКР мифепристона. Это подтверждает тот факт, что реализация эффектов ГК в жировой ткани происходит в большей степени через активацию МКР, чем глюкокортикоидных рецепторов.

Таким образом, избыток жировой ткани сопровождается гиперпродукцией альдостерона и повышением экспрессии МКР, а чрезмерная активация последних, в свою очередь, приводит к ускорению дифференцировки адипоцитов и увеличению количества жировой ткани, замыкая тем самым порочный круг.

Таким образом, с каждым днем появляется все больше работ, сообщающих о повышенной распространенности гиперальдостеронизма среди лиц с ожирением. Оказывая свои негативные эффекты и за пределами жировой ткани, альдостерон может являться ключевым фактором, объясняющим высокий риск неблагоприятных событий у такой категории пациентов. Это обусловлено его влиянием на возникновение эндотелиальной дисфункции, воспалительные изменения стенки сосудов, усиление агрегации тромбоцитов, повышение уровня

липидов, активирование процессов ремоделирования, усиление образования коллагена в органах и тканях, возникновение инсулинорезистентности и многое другое. Будет ли оправдана блокада минералокортикоидных рецепторов в уменьшении массы тела и снижении риска осложнений у лиц с ожирением, пока неизвестно, но дальнейшее проведение экспериментальных, а впоследствии и клинических исследований, вероятно, определит роль вышеупомянутого подхода в лечении данной патологии.

Альдостерон и инсулинорезистентность

Впервые взаимосвязь между уровнем альдостерона и метаболизмом глюкозы была описана Conn J.W. et al. еще в 1964 году [14]. Чуть позже было выявлено, что концентрация этого гормона в плазме обратно коррелирует с чувствительностью клеток к инсулину [25, 38]. Современные эксперименты отчетливо демонстрируют ухудшение утилизации глюкозы клетками в ответ на увеличение уровня альдостерона крови [17, 28, 40].

Существует три основных механизма негативного влияния альдостерона на углеводный обмен: инсулинорезистентность, снижение выработки инсулина и активация глюконеогенеза [41].

Полагают, что в формировании инсулинорезистентности у лиц с избыточной массой тела и гиперальдостеронемией играют роль два ключевых фактора:

1) активация МКР жировой ткани, приводящая к возникновению следующих изменений [21]:
- ингибирование транскрипции гена рецептора инсулина,
- усиление деградации белков-субстратов инсулинового рецептора,
- нарушения в аденилатциклазном механизме действия инсулина,
- подавление инсулинозависимого транспорта глюкозы в клетки,
- возникновение оксидативного стресса;

2) нарушение синтеза адипокинов (повышение лептина, снижение адипонектина и т.д.).

В настоящее время лептин и адипонектин рассматривают в качестве ключевых звеньев патогенеза инсулиннезависимого сахарного диабета. Избыток лептина приводит к подавлению секреции инсулина, вызывает резистентность скелетных мышц и жировой ткани к его воздействию, подавляет действие инсулина на клетки печени, что приводит к ещё большему повышению уровня глюкозы при диабете 2 типа. Исследования физиологической роли адипонектина показали, что он, напротив, улучшает чувствительность печени, скелетных мышц и других периферических тканей к инсулину, регулирует метаболизм глюкозы, угнетает глюконеогенез в печени и способствует снижению уровня глюкозы крови. В связи с этим, снижение концентрации этого адипоцитокина считается маркером развития СД 2 типа [5].

Это нашло свое подтверждение в исследованиях Fallo F et.al. [20], где пациенты с ПГА имели более низкий уровень адипонектина, и Iacobellis G. et.al. [30], где у лиц с повышенным уровнем альдостерона отмечался более высокий уровень лептина, что в обеих работах приводило к ухудшению чувствительности тканей к инсулину. Кроме того, у пациентов с альдостерон-продуцирующей аденомой выявлялась более высокая экспрессия микро-РНК интерлейкина-6 — адипокина обладающего провоспалительными свойствами и также являющегося маркером инсулинорезистентности, что еще раз подтверждает взаимосвязь гиперальдостеронизма с обменом глюкозы [42].

Отрицательное влияние альдостерона на углеводный обмен может также реализоваться за счет нарушения синтеза инсулина бета-клетками поджелудочной железы. Полагают, что этот процесс отчасти объясняется индуцированным альдостероном воспалением клеток островков поджелудочной железы [27]. Определенную роль в реализации данного состояния играет гипокалиемия, часто сопровождающая гиперальдостеронизм. Подробный механизм этого влияния до конца не изучен, более того, он опровергается рядом авторов [45], которые наблюдали прогрессирование инсулинорезистентности у пациентов с ПГА, несмотря на инфузию калия.

Избыток альдостерона может приводить к чрезмерному синтезу коллагена и фиброзу в поджелудочной железе, печени, жировой ткани, мышцах, что влечет за собой как нарушение синтеза инсулина, так и ухудшение чувствительности его рецепторов, расположенных в вышеперечисленных органах [15].

Третий механизм патологического влияния гиперальдостеронизма на углеводный обмен демонстрируется в эксперименте [53], где введение альдостерона крысам приводило к увеличению концентрации глюкозы крови за счет повышения экспрессии гена, принимающего участие в глюконеогенезе. Интересно, что данный эффект был дозозависимый.

Таким образом, у лиц с избыточной массой тела повышение уровня альдостерона крови и активация МКР могут приводить к нарушению метаболизма глюкозы, а в дальнейшем к развитию СД 2 типа. Инсулинорезистентность, как известно, способствует дальнейшему накоплению жировой массы и еще

более активной продукции альдостерона, что вновь замыкает «порочный круг».

Активно изучается роль антагонистов МКР в предупреждении и лечении инсулинорезистентности. Несмотря на то, что они оказывают благоприятное воздействие на толерантность к глюкозе и метаболические параметры у экспериментальных животных, их роль в профилактике развития и прогрессирования инсулинорезистентности остается до конца не ясной.

В недавней работе блокада МКР улучшала системную чувствительность клеток к инсулину и утилизацию глюкозы мышечной тканью у крыс с инсулинорезистентностью [37]. Авторы объясняют подобный эффект антагонистов МКР уменьшением активности НАДФ-Н оксидазы в скелетных мышцах, снижением активных форм кислорода и улучшением митохондриальной структурной целостности.

Ряд экспериментов [17, 29, 37] показал, что кроме вышеперечисленных эффектов, эплеренон и спиронолактон подавляют макрофагальную инфильтрацию, улучшают эндотелий-зависимую вазодилятацию, стимулируют выделение инсулина поджелудочной железой и инсулин-опосредованную утилизацию глюкозы у мышей.

В то же время, результаты клинических испытаний оказались неоднозначными. Так, Sindelka G. et. al. [45] выявили более выраженное улучшение чувствительности клеток к инсулину у пациентов с ПГА после адреналэктомии, по сравнению с больными с двухсторонней гиперплазией надпочечников, которых лечили медикаментозно с помощью антагонистов МКР. Эти результаты были опровергнуты исследованием других авторов [13], где сопоставимое снижение инсулинорезистентности отмечалось во всех группах пациентов с ПГА независимо от тактики лечения. В работе Davies J.I. et al. [16], напротив, было продемонстрировано некоторое негативное влияние блокаторов МКР на обмен глюкозы: их назначение для лечения хронической сердечной недостаточности пациентам с СД приводило к повышению уровня гликозилированного гемоглобина в среднем на 0,26±0,07% (ρ=0,001). Тем не менее, в другом подобном исследовании [52] было выявлено, что ухудшение данного показателя ассоциируется лишь с приемом спиронолактона (с 5,61 ± 0,1 % до 5,8 ± 0,1%, ρ < 0,0001), в то время как эплеренон не оказывает влияния на данный параметр.

Таким образом, несмотря на весомую роль гиперальдостеронизма в патогенезе инсулинорезистентности у пациентов с избыточной массой тела, данные об эффективности применения блокаторов МКР у этой категории больных пока неоднозначны, и требуют дальнейшего изучения.

Альдостерон и АГ

Клинические исследования и эксперименты демонстрируют тесную взаимосвязь между избыточной массой тела и АГ, а современные работы, подробно изучающие механизмы гипертензии, не исключают вклада гиперальдостеронизма в ее развитие [2, 11, 48]. Действительно, возникновение АГ у лиц с ПГА и роль блокаторов альдостерона в лечении данного заболевания сейчас детально изучена [51]. Так, результаты крупного исследования Framingham Offspring Study демонстрируют прямую взаимосвязь между повышенным уровнем альдостерона плазмы и высоким АД у 1 688 пациентов [49]. Не исключено, что вторичный гиперальдостеронизм, сопровождающий ожирение, также вносит большой вклад в развитие АГ у таких пациентов. Данная взаимосвязь хорошо прослеживается и в исследованиях по снижению избыточной массы тела, где уменьшение веса влечет за собой снижение концентрации альдостерона в крови и сопровождается снижением АД [12, 34, 43].

Механизмы альдостерон-опосредованного повышения АД у пациентов с ожирением довольно разнообразны. Они включают в себя сосудосуживающий эффект альдостерона, индуцированную им задержку натрия и воды, повреждение клеток эндотелия и миоцитов, гипертрофию последних, периваскулярное воспаление, чрезмерный синтез коллагена, что приводит к увеличению жесткости сосудов и их ремоделированию. В конечном итоге это способствует возрастанию общего периферического сопротивления сосудов и возникновению АГ [32]. Повышенная экспрессия МКР на поверхности клеток сосудов у лиц с избыточной массой тела способствуют ускорению и еще большей выраженности вышеперечисленных эффектов [47].

Эффективность блокаторов альдостерона у пациентов с АГ и избыточной массой тела была подтверждена во множестве исследований. В этих работах добавление низких доз спиронолактона (12,5-25 мг/сут) приводило к существенному снижению среднего офисного, среднесуточного и среднего ночного АД [9, 23, 31]. В работе Ezequiel D.G. et.al. [19] снижение вышеуказанных показателей было достигнуто монотерапией спиронолактоном, что лишь акцентирует значимость альдостерона в патогенезе АГ у таких пациентов. Имеются данные о более выраженном гипотензивном эффекте блокаторов альдостерона у больных с увеличенной окружностью талии, чем у пациентов с ее нормальными значениями [46, 44].

Таким образом, роль альдостерона в формировании АГ у лиц с ожирением неоспорима. Необходимо дальнейшее проведение крупных клинических исследований для более ясного понимания роли блокаторов альдостерона в коррекции АД у таких пациентов.

Альдостерон и дислипидемия

Анализ литературы показал, что избыток альдостерона может вызывать дисфункцию адипоцитов, характеризующуюся повышенным высвобождением свободных жирных кислот и дисбалансом адипоцитокинов.

Жирные кислоты, как известно, транспортируются в печень, где способствуют эктопическому накоплению жировой ткани (жировой гепатоз) и являются субстратом для чрезмерного синтеза ЛПОНП и ТАГ. Дисбаланс адипоцитокинов уменьшает катаболизм ТАГ, способствуя повышению их концентрации в крови, а также приводит к нарушению синтеза белка-переносчика эфира холестерина CETP, участвующего в обмене липидами между подклассами липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и ЛПВП. Это сопровождается изменением их структуры, усилением почечной экскреции ЛПВП, уменьшением их концентрации в плазме крови и снижением антиатерогенного эффекта. Измененные ЛПНП, напротив, становятся более подверженными окислению и, как следствие, более атерогенными [21].

Таким образом, негативные эффекты альдостерона находят свое отражение в патологических изменениях всех фракций холестерина, что в конечном итоге приводит к возникновению дислипидемии.

Роль гиперальдостеронизма в возникновении дислипидемии продемонстрирована в работе Goodfriend et. al. [24], где у пациентов с избыточной массой тела повышение концентрации альдостерона крови сопровождалось снижением уровня ЛПВП и возрастанием ТАГ. Однако, что конкретно привело к изменению метаболизма липидов — избыток альдостерона или жировой ткани — остается неясным. Эффективность блокаторов альдостерона в улучшении липидного профиля подтверждается исследованием португальских ученых [19], где применение спиронолактона в дозе 25-50 мг/сут у 29 пациентов с избыточной массой тела привело к повышению уровня ХС ЛПВП с 44,0 ± 8,67 мг/дл до 49,0 ± 6,75 мг/дл ($p = 0{,}001$). В то же время результаты крупномасштабного исследования Framingham Heart Study, с участием 2 891 пациентов опровергли вышеуказанные данные, не выявив взаимосвязи между уровнем ЛПВП и альдостероном [33]. Сведения о негативном влиянии блокаторов альдостерона на липидный обмен в настоящее время в литературе практически отсутствуют.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что влияние альдостерона на липидный спектр крови требует дальнейшего изучения, а поиск новых терапевтических стратегий в лечении дислипидемии у пациентов с избыточной массой тела, вероятно, откроет новые перспективы для применения блокаторов альдостерона.

Таким образом, на сегодняшний день накоплено достаточно доказательств в пользу того, что жировая ткань, помимо основного источника энергии, является активным эндокринным органом. Ее избыток сопровождается гиперактивацией тканевой РААС, усилением локального и системного синтеза альдостерона и возникновением вторичного альдостеронизма. Альдостерон, в свою очередь, оказывает прямое воздействие на жировую ткань через большое количество МКР, экспрессированных на поверхности адипоцитов, что приводит к ускорению созревания последних и дальнейшему увеличению количества жировой ткани. Попадая в системный кровоток и воздействуя на другие органы, избыток этого гормона способствует развитию инсулинорезистентности, атеросклероза, прогрессированию системных воспалительных реакций. Нельзя исключить, что именно альдостерону принадлежит ключевая роль в возникновении и прогрессировании всех основных компонентов метаболического синдрома: ожирения, АГ, нарушения углеводного обмена и дислипидемии. Проведение дальнейших клинических исследований по изучению роли селективных и неселективных антагонистов МКР в комплексном лечении больных с ожирением, возможно, позволит найти ключ к предупреждению ассоциированных с ним осложнений.

Ⓐ

Список литературы/References:

1. Анисимова Е.В., Козлова И.В., Волков С. В., Мещеряков В.Л. Патология органов пищеварения при ожирении (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2011; 7(4): 851-856.
   Anisimova E.V. Kozlova I.V. Volkov S.V., Mesheryakov V.L. Pathology of the digestive system in obesity. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2011; 7 (4): 851-856 (in Russian).
2. Ватутин Н.Т., Шевелёк А.Н., Дегтярева А.Э. и др. Роль гиперальдостеронизма и перспективы применения антагонистов альдостерона при резистентной артериальной гипертензии. Журнал национальной академии медицинских наук. 2014; 20(1): 43-52.
   Vatutin N.T., Shevelok A.N., Degtiarova G.E. et.al. The role of hyperaldosteronism and prospects of aldosterone antagonists in the treatment of resistant hypertension. Journal of National Academy of Medical Sciences. 2014; 20 (1): 43-52 (in Russian).
3. Ивлева А.Я., Старостина Е.Г. Ожирение — проблема медицинская, а не косметическая. Ожирение и метаболизм. 2010; 3: 15-19.
   Ivleva A.Ya., Starostina E.G. Obesity is a medical problem but not a cosmetic one. Obesity and Metabolism. 2010; 3: 15-19 (in Russian).
4. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром. Москва. «МЕДпресс-информ». 2007; 20 с.
   Roitberg G.E. Metabolic syndrome. Moscow, “MEDpress inform”, 2007; 224 p. (in Russian).
5. Теряева Н.Б. Адипокины: регуляция энергетического метаболизма и патогенез сердечно-сосудистых заболеваний. Креативная кардиология. 2007; 1–2: 20-25.
   Teryaeva N.B. Adipokines: regulation of energy metabolism and the pathogenesis of cardiovascular diseases. Creative cardiology. 2007; 1-2: 20-25 (in Russian).

6. Чубриева С.Ю., Глухов Н.В., Зайчик А.М. Жировая ткань как эндокринный регулятор (обзор литературы). Вестник Санкт-Петербургского университета. 2008; 1: 32-42.
Chubrieva S.Yu., Glukhov N.V., Zaichik A.M. Adipose tissue as an endocrine regulator. Vestnik of St. Petersburg University. 2008; 1: 32-42 (in Russian).
7. Шестакова М.В. Активность ренин-ангиотензиновой системы жировой ткани: метаболические эффекты блокады РАС. Ожирение и метаболизм. 2011; 1: 21-25.
Shestakova M.V. The activity of the renin-angiotensin system of adipose tissue: the metabolic effects of RAS blockade. Obesity and Metabolism. 2011; 1: 21-25 (in Russian).
8. Andronico G., Cottone S., Mangano M.T. et. al. Insulin, renin-aldosterone system and blood pressure in obese people. In J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2001; 25: 239–242.
9. Bomback A.S., Muskala P., Bald E. et.al. Low-dose spironolactone, added to long-term ACE inhibitor therapy, reduces blood pressure and urinary albumin excretion in obese patients with hypertensive target organ damage. Clin. Nephrol. 2009; 72(6): 449-456.
10. Briones A.M., Nguyen Dinh Cat. A., Callera G.E. et.al. Adipocytes produce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways: implications in diabetes mellitus-associated obesity and vascular dysfunction. Hypertension. 2012; 59(5): 1069-1078.
11. Brown C.D., Higgins M., Donato K.A. et.al. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. Obes Res. 2000; 8(9): 605-619.
12. Calhoun D.A., Sharma K. The role of aldosteronism in causing obesity-related cardiovascular risk. Cardiol. Clin. 2010; 28(3): 517-527.
13. Catena C., Lapenna R,, Baroselli S. et al. Insulin sensitivity in patients with primary aldosteronism: a follow-up study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006; 91: 3457–3463.
14. Conn J.W., Knopf R.F., Nesbit R.M. Clinical characteristics of primary aldosteronism from an analysis of 145 cases. Am. J. Surg. 1964; 107: 159–172.
15. Corry D.B., Tuck M.L. The effect of aldosterone on glucose metabolism. Curr. Hypertens. Rep. 2003; 5: 106–109.
16. Davies J.I., Band M., Morris A et.al. Spironolactone impairs endothelial function and heart rate variability in patients with type 2 diabetes. Diabetologia. 2004; 47(10): 1687-1694.
17. Ehrhart-Bornstein M., Arakelyan K., Krug A.W. et.al. Fat cells may be the obesity-hypertension link: human adipogenic factors stimulate aldosterone secretion from adrenocortical cells. Endocr Res. 2004; 30(4): 865-870.
18. Even S.E., Dulak-Lis M.G., Touyz R.M. et.al. Crosstalk between adipose tissue and blood vessels in cardiometabolic syndrome: implication of steroid hormone receptors (MR/GR). Horm. Mol. Biol. Clin. Investig. 2014; 19(2): 89-101.
19. Ezequiel D.G., Paula R.B., Lovisi J.C. et.al. Spironolactone reduces blood pressure and albuminuria of obese hypertensive patients with metabolic syndrome. J. Bras. Nefrol. 2013; 35(1): 69-72.
20. Fallo F., Della Mea P., Sonino N. et.al. Adiponectin and insulin sensitivity in primary aldosteronism. Am. J. Hypertens. 2007; 20(8): 855-861.
21. Feliciano Pereira P., Eloiza Priore S., Bressan J. Aldosterone: a cardiometabolic risk hormone? Nutr. Hosp. 2014; 30: 1191-1202.
22. Gaillard S., Gaillard *R.* Adipose tissue as an endocrine organ. Obesity & Metabolism. 2007; 3: 191–205.
23. Garg R., Kneen L., Williams G.H. et.al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonist on insulin resistance and endothelial function in obese subjects. Diabetes Obes Metab. 2014; 16(3): 268-272.
24. Goodfriend T.L., Egan B., Stepniakowski K. et.al. Relationships among plasma aldosterone, high-density lipoprotein cholesterol, and insulin in humans. Hypertension. 1995; 25: 30-36.
25. Goodfriend T.L., Kelley D.E., Goodpaster B.H. et al. Visceral obesity and insulin resistance are associated with plasma aldosterone levels in women. Obes. Res. 1999; 7: 355–362.
26. Guzik T.J., Marvar P.J., Czesnikiewicz-Guzik M. et.al. Perivascular adipose tissue as a messenger of the brain-vessel axis: role in vascular inflammation and dysfunction. J. Physiol. Pharmacol. 2007; 58: 591–610.
27. Hayden M.R., Sowers J.R. Pancreatic renin-angiotensin-aldosterone system in the cardiometabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. J. Cardiometab. Syndr. 2008; 3(3): 129-131.
28. Hirata A., Maeda N., Hiuge A. et. al. Blockade of mineralocorticoid receptor reverses adipocyte dysfunction and insulin resistance in obese mice. Cardiovascular Research. 2009; 84: 164–172.
29. Hitomi, H., Kiyomoto H., Nishiyama A., et al. Aldosterone suppresses insulin signaling via the downregulation of insulin receptor substrate-1 in vascular smooth muscle cells. Hypertension. 2007; 50: 750–755.
30. Iacobellis G., Petramala L., Cotesta D. et.al. Adipokines and cardiometabolic profile in primary hyperaldosteronism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; 95: 2391–2398.
31. Jeon J.H., Kim K.Y., Kim J.H. et.al. A novel adipokine CTRP1 stimulates aldosterone production. FASEB J. 2008; 22(5): 1502-1511.
32. Kang Y.S. Obesity associated hypertension: new insights into mechanism. Electrolyte Blood Press. 2013; 11(2): 46-52.
33. Kathiresan S., Larson M.G., Benjamin E.J. et. al. Clinical and genetic correlates of serum aldosterone in the community: the Framingham Heart Study. Am. J. Hypertens. 2005; 18: 657–665.
34. Kidambi S., Kotchen J., Grim C. et.al. Association of adrenal steroids with hypertension and the metabolic syndrome in blacks. Hypertension. 2007; 49: 704–711.
35. Krug A.W., Ehrhart-Bornstein M. Aldosterone and metabolic syndrome: is increased aldosterone in metabolic syndrome patients an additionalrisk factor? Hypertension. 2008; 51(5): 1252-1258.
36. Lamounier-Zepter V., Ehrhart-Bornstein M,, Bornstein S.R. Mineralocorticoid-stimulating activity of adipose tissue. Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2005; 19: 567–575.
37. Lastra G., Whaley-Connell A., Manrique C. et.al. Low-dose spironolactone reduces reactive oxygen species generation and improves insulin-stimulated glucose transport in skeletal muscle in the TG (mRen2)27 rat. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2008; 295(1): 110-116.
38. Luther J.M. Effects of aldosterone on insulin sensitivity and secretion. Steroids. 2014; 91: 54-60.
39. Matsuda M., Shimomura I. Roles of oxidative stress, adiponectin, and nuclear hormone receptors in obesity-associated insulin resistance and cardiovascular risk. Horm Mol Biol Clin Investig. 2014; 19(2): 75-88.
40. Paula R.B., Silva A.A., Hall J.E. Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration. Hypertension. 2004; 43(1): 41-47.
41. Reincke M., Meisinger C., Holle R. et al. Is primary aldosteronism associated with diabetes mellitus? Results of the German Conn's Registry. Horm. Metab. Res. 2010; 42: 435–439.
42. Salmenniemi U., Ruotsalainen E., Pihlajamaki J. et al. Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome. Circulation. 2004; 110: 3842–3848.
43. Sarafidis P.A., Bakris G.L. Review: Insulin and endothelin: an interplay contributing to hypertension development? J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007; 92: 379–385.

44. Savoia C., Touyz R.M., Amiri F. et.al. Selective mineralocorticoid receptor blocker eplerenone reduces resistance artery stiffness in hypertensive patients. Hypertension. 2008; 51: 432– 439.
45. Sindelka G., Widimský J., Haas T., et. al. Insulin action in primary aldosteronism before and after surgical or pharmacological treatment. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2000; 108: 21–25.
46. Souza F., Muxfeldt E., Fiszman R. et.al. Efficacy of spironolactone therapy in patients with true resistant hypertension. Hypertension. 2010; 55(1): 147-152.
47. Stiefel P., Vallejo-Vaz A.J., Garc.iaMorillo S. et.al. Role of the Renin-Angiotensin System and Aldosterone on Cardiometabolic Syndrome. Int. J. Hypertens. 2011;2011:685238. doi: 10.4061/2011/685238
48. Vaněčková I., Maletínská L., Behuliak M. et.al. Obesity-related hypertension: possible pathophysiological mechanisms. J. Endocrinol. 2014; 223(3): 63-78.
49. Vasan R.S., Evans J.C., Larson M.G. et.al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. N. Engl. J. Med. 2004; 351: 33– 41.
50. Wang P., Mariman E., Renes J., Keijer J. The secretory function of adipocytes in the physiology of white adipose tissue. J. Cell Physiol. 2008; 216(1): 3-13.
51. Whaley-Connell A., Johnson M.S., Sowers J.R. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. Prog. Cardiovasc. Dis. 2010; 52(5): 401–409.
52. Yamaji M., Tsutamoto T., Kawahara C. et.al. Effect of eplerenone versus spironolactone on cortisol and hemoglobin A_1(c) levels in patients with chronic heart failure. Am. Heart J. 2010; 160(5): 915-921.
53. Yamashita R., Kikuchi T., Mori Y. et. al. Aldosterone stimulates gene expression of hepatic gluconeogenic enzymes through the glucocorticoid receptor in a manner independent of the protein kinase B cascade. Endocr. J. 2004; 51: 243–251.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/ The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Статья получена/article received 23.03.2016 г.

РИСК РАЗВИТИЯ РАКА У ПАЦИЕНТОК, ДЛИТЕЛЬНО СТРАДАЮЩИХ ИЗБЫТОЧНЫ ВЕСОМ И ОЖИРЕНИЕМ: ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ WOMEN'S HEALTH INITIATIVE.

PLoS Med. 2016 Aug 16;13(8):e1002081. doi: 10.1371/journal.pmed.1002081. eCollection 2016.

DURATION OF ADULTHOOD OVERWEIGHT, OBESITY, AND CANCER RISK IN THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE: A LONGITUDINAL STUDY FROM THE UNITED STATES.

Arnold M., Jiang L., Stefanick M.L. et al.

Введение. Повышенный индекс массы тела ассоциируется с высоким риском развития различных заболеваний в странах с высоким доходом. В то время как недавние исследования показали, что риск развития рака, связанный с ожирением опосредован временем, данных по кумулятивного воздействия избыточного веса и ожирения в течение жизни на риск развития рака, все еще недостаточно. Данное исследование позволило впервые оценить влияние продолжительности ожирения на риск развития рака у женщин в постменопаузальном периоде.

Материалы и методы. В исследование были включены участницы Women's Health Initiative (WHI), в отношении которых были известны данные об индексе массы тела, определенном как минимум три раза за время наблюдения, также у включенных в исследование не было установлено диагноза «рак» на момент начала исследования. Всего в исследовании были оценены 73 913 женщин. Траектории ИМТ по возрастным группам оценивались с использованием квадратичной модели роста; длительность наличия избыточного веса (ИМТ≥25 кг/м^2), длительность наличия ожирения (ИМТ≥30 кг/м^2), а также взвешенные кумулятивные эффекты избыточного веса и ожирения в течение времени (мера, аналогичная пачко/лет курения сигарет), были рассчитаны с использованием предсказанных ИМТ. Модели пропорционального риска Кокса были применены для определения риска развития рака, связанного с продолжительностью ожирения. При вторичном анализе были оценены такие важные факторы, влияющие на развитие рака, как статус курения, использование в постменопаузе гормональной терапии, этническая принадлежность.

Результаты исследования. Более длительный срок наличия избыточной массы тела был в значительной степени ассоциирован с повышением уровня всех связанных с ожирением видов рака (ОР на 10-й шаг: 1,07, 95% ДИ 1,06-1,09). Для постклимактерического рака молочной железы и рака эндометрия, каждое увеличение на 10 продолжительности ожирения было связано с увеличением 5% и 17% риска рака, соответственно. В случае повышение степени ожирения эти цифры выросли до 8% и 37%, соответственно. Риск рака молочной железы и рака эндометрия, связанный с избыточной массой тела, в постменопаузе, был выше у женщин, которые никогда не использовали гормоны в период постменопаузы. Это исследование имеет свои ограничения, поскольку некоторые из антропометрических показателей были получены из ретроспективных данных, предоставленных самими пациентками. Кроме того, исследования с долгосрочными наблюдениями и повторной оценкой антропометрических показателей, как правило, демонстрирует отсутствие данных в тех или иных точках, что также имело место в этом исследовании. Тем не менее, это ограничение было частично преодолено за счет использования модели кривой роста, что позволило авторам восполнить отсутствующие данные для каждого участника.

Выводы. Таким образом, это исследование показало, что длительное ожирение связано с повышенным риском развития некоторых форм рака. Кроме того, степень выраженности избыточной массы тела играет важную роль в риске развития рака, особенно рака эндометрия. Хотя наблюдательный характер исследования исключает выводы о наличии причинно-следственной связи или разработку клинических рекомендаций, полученные данные свидетельствуют о том, что сокращение продолжительности ожирения может снизить риск развития рака.

УДК 616,33-002,44:616.342-008.64

Я.М. Вахрушев, М.С. Бусыгина*

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

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ДУОДЕНАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Ya.M. Vakhrushev, M.S. Busygina*

«Izhevsk State Medical Academy», department of propedeutics of internal diseases with the course of nursing, Izhevsk, Russia

THE PECULIARITIES OF CLINICAL PROGRESSION OF GASTRODUODENAL ULCER WITH ASSOCIATED DUODENAL INSUFFICIENCY

Резюме

Цель: изучение особенностей течения язвенной болезни (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) с сопутствующей хронической дуоденальной недостаточностью (ХДН). **Материалы и методы.** Верификация ЯБ была проведена клиническими и фиброгастродуоденоскопическими исследованиями. В определении ХДН использованы данные контрастной дуоденографии и полостной манометрии. Изучена двигательная активность желудка и ДПК с помощью периферического электрогастрографа ЭГГ-4М. Проводилась полостная pH-метрия желудка и ДПК. **Результаты исследования.** Проведено комплексное обследование 80 больных ЯБ с сопутствующей ХДН (группа наблюдения) и 30 больных ЯБ без ХДН (группа сравнения). У больных ЯБ желудка группы наблюдения и сравнения отмечаются боли в эпигастральной области (91,5% и 84,6% соответственно), но при сопутствующей ХДН они имеют преимущественно ноющий характер, а без ХДН они более интенсивные (77,8%). Тест на НР в группе наблюдения положителен у 23,8% больных, в группе сравнения — 57,2%. По данным электрогастрографии натощак у больных ЯБ желудка с ХДН отмечается брадигастрия и гипокинезия, постпрандиально электрическая активность снижается. В группе сравнения натощак выявлена тахигастрия и гиперкинезия, постпрандиально эти показатели повышаются. Тест на НР положителен у 34,7% больных ЯБ ДПК с ХДН и 63,6% у больных ЯБ ДПК без ХДН. Постпрандиально электрическая активность в группе наблюдения возрастает, в группе сравнения снижается. Отмечены особенности изменений pH-среды в желудке и ДПК при ЯБ желудка и ДПК с сопутствующей ХДН и изолированным течением ЯБ. **Заключение.** Проведенные нами исследования расширяют представление о негативном влиянии ХДН на течение ЯБ. Можно думать, что коррекция двигательной деятельности желудка и ДПК в составе комплексной терапии может явиться перспективным направлением в оздоровлении больных ЯБ с сопутствующей ХДН.

Ключевые слова: *язвенная болезнь, хроническая дуоденальная недостаточность, двигательная активность желудка и двенадцатиперстной кишки.*

Abstract

Purpose: study of the peculiarities of progression of gastroduodenal ulcer with associated chronic duodenal insufficiency. **Material and methods.** Verification of ulcer disease was performed clinically and by fibrogastroduodenoscopic researches. In determination of chronic duodenal insufficiency there were used data of contrast duodenography and cavitary manometry. We have studied motor performance of the stomach and gastroduodenal ulcerwith a help of peripheralelectrogastrograph ЭГГ-4М. We also conducted cavitarypH measurement of stomach and gastroduodenal ulcer. **Results of research.** We have carry out complex examination of 80 patients with ulcer disease with associated chronic duodenal insufficiency (study group) and 30 patients without chronic duodenal insufficiency (group of comparison). It's noted pains in epigastric area (91,5% and 84,6% respectively) in patients with gastric ulcer of the study and group of comparison but with associated chronic duodenal insufficiency they have mainly aching character, and without chronic duodenal insufficiency they are more intensive (77,8%). Untoward reaction test is positive in 23,8% of patients in group of comparison — 57,2%. According to the data of electrogastrography on an empty stomach in patients with gastroduodenal ulcer with associated chronic duodenal insufficiencyit's noted bradygastritisand isolated progression of ulcer disease, hypokinesis, postprandial electric activity decreases. In group of comparison there was detected tachygstritis, these indices increases postprandialy. Untoward reaction test is positive in 34.7% of patients with gastroduodenal ulcer with associated chronic duodenal insufficiency and 63,6% in patients with gastroduodenal ulcer without associated chronic duodenal insufficiency. Postprandial electric activity in study group increases, in experimental group it decreases. There were noted peculiarities of changes pf pH-medium and duodenum with gastroduodenal ulcer with associated chronic duodenal insufficiency and isolated

*Контакты/Contacts. E-mail: marina.busygina.login@gmail.com. Телефон: +7 (919) 910-64-03

progression of ulcer disease. **Conclusions**. Carried out researches extend the knowledge about negative influence of chronic duodenal insufficiency on the progression of ulcer disease. It can be supposed that correction of motor activity of the stomach and duodenum as part of complex therapy can be promising tendency in treating of patients with ulcer disease with associated chronic duodenal insufficiency.

Key words: *ulcer disease, chronic duodenal insufficiency, motor activity of the stomach and duodenum.*

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-4-30-35

НР — H.pylori, ДГР — дуоденогастральный рефлюкс, ДПК — двенадцатиперстная кишка, ЛТ — личностная тревожность, СТ — ситуативная тревожность, ХДН — хроническая дуоденальная недостаточность, ЯБ — язвенная болезнь

Известно, что в период рецидива язвенной болезни (ЯБ), помимо симптомов, связанных с ульцерогенным процессом, нередко выявляются признаки обострения сопутствующих заболеваний органов пищеварения (хронического гастрита, холецистита, панкреатита, колита) [7, 3]. Они накладывают свой отпечаток на клинические проявления и особенности течения ЯБ [9]. Однако до сих пор уделяется недостаточное внимание состоянию двенадцатиперстной кишки (ДПК) при ЯБ, хотя она выполняет многочисленные функции в системе органов пищеварения [11, 12]. ДПК является органом-координатором желчевыделительного аппарата, внешнесекреторной функции поджелудочной железы, составной частью обратной связи по отношению к секреторной функции желудка, важным эндокринным органом [4], она входит в комплексную единицу моторной активности, состоящую из антрального отдела желудка, пилорического канала и ДПК [5].

Целью нашей работы явилось изучение особенностей течения ЯБ желудка и ДПК с сопутствующей хронической дуоденальной недостаточностью (ХДН).

Материалы и методы

В верификации ЯБ использованы анамнестические и физикальные данные, результаты рентгенологических и эндоскопических исследований. При эзофагогастродуоденоскопии осуществлялась прицельная биопсия нескольких фрагментов слизистой гастродуоденальной области. Биоптаты фиксировались в 10% нейтральном формалине, затем заливали парафином и окрашивали срезы по Ван-Гизону с последующим их гистологическим исследованием. Проведено изучение H.pylori (НР) с помощью ПЦР в кале и слюне и ИФА в крови. Оценка моторной функции желудка и ДПК проводилась с помощью периферического электрогастрографа ЭГГ-4М, который позволяет регистрировать медленные волны гладкой мускулатуры. Запись электрогастрограммы проводилась в течение 30 минут натощак и через час после пробного завтрака, состоящего из 150 г белого хлеба и стакана сладкого чая. На основе анализа ритма (цикл/мин) и амплитуды (мВ) зубцов волн натощак и через час после приема пищи определялся тип двигательной активности желудка и двенадцатиперстной кишки. Полостное давление оценивалось манометрическим методом открытого катетера на аппарате Вальдмана. Проведена полостная pH-метрия желудка и ДПК. Для определения типа темперамента использовался тест-опросник Айзенка, для оценки ЛТ и СТ — тест-опросник Спилберга-Ханина.

Результаты специальных исследований сравнивали с показателями контрольной группы, которую составили 20 практически здоровых лиц.

В статистической обработке полученных результатов применялось определение средних величин (M), стандартного отклонения (σ), стандартной ошибки (±m), коэффициента Стьюдента (t) и вероятности ошибки n(p).

Обследование больных проводилось на основе информированного добровольного согласия больного, согласно приказу № 3909н Минздравсоцразвития РФ от 23 апреля 2012 г. (зарегистрирован Минюстом РФ 5 мая 2012г. под № 240821), с соблюдением этических принципов.

Результаты и обсуждение

Проведено комплексное обследование 80 больных ЯБ с сопутствующей ХДН (группа наблюдения). Мужчин было 45, женщин — 35. У 18 больных язва локализовалась в желудке, у 62 — в ДПК. В группу сравнения вошли 30 больных ЯБ без сопутствующей ХДН, из них у 12 язва была локализована в желудке, у 19 — в ДПК.

Болевой синдром при ЯБ желудка с сопутствующей ХДН натощак в эпигастральной области отмечали 91,5% больных, он имел преимущественно ноющий характер. У 12,5% больных боль усиливалась после приема пищи. Отрыжка и изжога наблюдалась у 88,9% больных. Симптом Менделя был положительным у 66,7% больных, болезненность в точке Поргеса — у 43,6%. У 23,8% больных тест на НР положительный. Средний уровень личностной тревожности (ЛТ) составил 52,2 балла, что соответствует ее высокому значению, в сравнении с контрольной группой (21,3 балла). Уровень ситуативной тревожности (СТ) был 38,1 балла. 43,7% больных были интровертами,

51,3% — экстравертами. Уровень нейротизма составил 11,75 балла. Как показано в табл. 1, у больных ЯБ желудка с сопутствующей ХДН натощак отмечалась брадигастрия и гипертония желудка, после приема пищи показатели электрической активности желудка по частоте и по амплитуде снижались. Со стороны ДПК выявлена гипокинезия и гипертония натощак, после приема пищи частота сокращения волн ДПК повышалась, но соответствовала гипокинетическому типу кривой, амплитуда волн снижалась, соответствуя гипертоническому типу кривой.

При ЯБ желудка без ХДН (группа сравнения) болевой синдром отмечался у 84,6% больных в эпигастральной области, у 7,6% — в околопупочной. У 77,8% обследованных боли были интенсивными и возникали сразу после приема пищи. Снижение аппетита отмечалось у 66,7% больных. Симптом Менделя положителен у 55,6%, симптом Поргеса — у 44,5% больных. Тест на HP положителен в 57,2% случаев. Как показано в табл. 2, у больных ЯБ желудка без сопутствующей ХДН натощак отмечалась тахигастрия и гипертония желудка, после приема пищи показатели электрической активности желудка по частоте и по амплитуде повышались. Со стороны ДПК натощак отмечается гиперкинетический вариант кривой, после приема пищи электрическая активность ДПК также возрастает.

У больных ЯБ ДПК с сопутствующей ХДН болевой синдром был локализован в эпигастральной области в 62,5% случаях, в околопупочной области, в левом подреберье в 12,5%. Безболевой вариант встречался у 12,5% больных. У 25,4% больных боли были интенсивными, у 72,3% имели ноющий характер. Боли возникали у 62,3% больных после приема пищи, у 32,5% боли были постоянными, у 5,2% больных боли возникали натощак. Отрыжка и изжога беспокоили 75% больных. Симптом Менделя был положительным у 62,4% больных, болезненность в точке Поргеса — у 81,3%. Тест на HP был положительным у 34,7% больных. Средний уровень СТ составил 47,5 баллов, что соответствует ее высокому значению в сравнении с контрольной группой (25,4 баллов). Уровень ЛТ — 32,5 баллов (в контрольной группе — 21,3 баллов). 75,3% больных ЯБ ДПК были экстравертами, уровень нейротизма — 8,1 балла.

Как показано в табл. 3, у больных ЯБ ДПК в группе наблюдения частота сокращения волн желудка натощак соответствовала нормогастрии, а амплитуда — гипертонии, после приема пищи наблюдалось снижение частоты и повышение амплитуды волн сокращения желудка. Электрическая активность ДПК натощак соответствовала гипокинетическому и гипертоническому типу кривой. После приема пищи

Таблица 1. *Показатели электрической активности желудка и ДПК у больных ЯБ желудка с сопутствующей ХДН*
Table 1. *Indicators of gastric electrical activity and duodenal ulcers in patients with gastric ulcer with concomitant chronic duodenal failure*

Показатели/Indicators		Желудок/Stomach		ДПК/Duodenum	
		Больные ЯБ желудка/ Patients with gastric ulcer (n=18)	Контрольная группа/ Control group (n=20)	Больные ЯБ желудка/ Patients with gastric ulcer (n=18)	Контрольная группа/ Control group (n=20)
Натощак	Частота (цикл/мин)	1,95±0,21	2,8±0,51	4,9±0,021*	9,05±0,95
	Амплитуда (мВ)	0,45±0,06*	0,28±0,04	0,33±0,07*	0,185±0,02
После приема пищи	Частота (цикл/мин)	1,86±0,02*	3,9±0,01	6,19±0,027*	9,2±0,21
	Амплитуда (мВ)	0,42±0,07*	0,32±0,08	0,25±0,054	0,21±0,02

Примечание: * — достоверные изменения по отношению к контрольной группе; n-число больных.

Таблица 2. *Показатели электрической активности желудка и ДПК у больных ЯБ желудка без сопутствующей ХДН*
Table 2. *Indicators of gastric electrical activity and duodenal ulcers in patients with peptic ulcer without concomitant chronic duodenal disease*

Показатели/Indicators		Желудок/Stomach		ДПК/Duodenum	
		Больные ЯБ желудка/ Patients with gastric ulcer (n=12)	Контрольная группа/ Control group (n=20)	Больные ЯБ желудка/ Patients with gastric ulcer (n=12)	Контрольная группа/ Control group (n=20)
Натощак	Частота (цикл/мин)	6,37±0,31	2,8±0,51	13,23±0,02*	9,05±0,95
	Амплитуда (мВ)	0,56±0,06*	0,28±0,04	0,31±0,07*	0,185±0,02
После приема пищи	Частота (цикл/мин)	7,64±0,02*	3,9±0,01	16,4±0,027*	9,2±0,21
	Амплитуда (мВ)	0,68±0,07*	0,32±0,080	0,38±0,054	0,21±0,02

Примечание: * — достоверные изменения по отношению к контрольной группе; n-число больных.

электрическая активность ДПК у больных язвенной болезнью ДПК возрастала.

Болевой синдром при ЯБ ДПК без ХДН также, как и при ЯБ желудка без ХДН, отмечался у 84,6% больных в эпигастральной области, у 15,3% — в правом подреберье. Боль возникала у 60% больных через 1,5 — 2 часа после приема пищи и имела преимущественно ноющий характер. Аппетит был нарушен у 10% больных. Симптом Менделя положителен у 63,6% больных, симптом Поргеса — у 75%. Тест на НР был положительным у 63,6% больных. Как показано в табл. 4, у больных ЯБ ДПК в группе сравнения натощак отмечается гипертония желудка и ДПК, после приема пищи показатели электрической активности снижаются по частоте и возрастают по амплитуде.

В целом отклонения двигательной активности со стороны ДПК наблюдались у всех обследованных нами больных. У 75% больных ЯБ желудка группы наблюдения частотная характеристика электрической активности желудка характеризовалась брадигастрией, у 25% — нормогастрией, у 5% — тахигастрией, у 30% — нормотонией, у 67% — гипертонией, 3% — гипотонией. У всех больных ЯБ желудка в группе наблюдения электрическая активность ДПК натощак и после приема пищи соответствовала гипокинезии, по амплитуде гипертония наблюдалась у 60%, гипотонический тип кривой — у 40% больных. При ЯБ ДПК в группе наблюдения и сравнения нарушения моторики желудка наблюдаются у 15% больных, нарушение моторики ДПК — у 68,95%.

Клинически гипокинетический вариант электрической активности желудка характеризуется ноющими болями натощак, гиперкинетический — острыми болями, нормогастрия — отсутствием болей. Гипертонический тип кривой проявляется чувством тяжести после еды. Брадикинетический вариант кривой ДПК характеризуется ноющими болями после еды вокруг пупка, гиперкинетический — схваткообразными.

Уровни СТ (31,5 балла) и ЛТ (45,1 балла) у больных ЯБ без сопутствующей ХДН, в целом, превышают показатели контрольной группы и снижены по сравнению с показателями группы наблюдения.

При сравнении особенностей течения ЯБ у больных с сопутствующей ХДН и без ХДН (табл. 5) выяснилось, что для больных группы наблюдения более характерны «целующиеся» язвы, наличие мелких эрозивно-язвенных поражений слизистой, резистентных к традиционным методам лечения ЯБ, долго незаживающих и часто рецидивирующих. У группы

Таблица 3. *Показатели электрической активности желудка и ДПК у больных ЯБ ДПК с сопутствующей ХДН*
Table 3. *Indicators of gastric electrical activity and duodenal ulcers in patients with duodenal ulcer with associated chronic duodenal disease*

Показатели/ Indicators		Желудок/ Stomach		ДПК/Duodenum	
		Больные ЯБ ДПК/ Patients with duodenal ulcer (n=62)	Контрольная группа/ Control group (n=20)	Больные ЯБ ДПК/ Patients with duodenal ulcer (n=62)	Контрольная группа/ Control group (n=20)
Натощак	Частота (цикл/мин)	3,86±0,017	2,8±0,51	6,11±0,018*	9,05±0,95
	Амплитуда (мВ)	0,42±0,06*	0,28±0,04	0,23± 0,07*	0,185±0,02
После приема пищи	Частота (цикл/мин)	2,18±0,02*	3,9±0,01	5,8±0,3*	9,2±0,21
	Амплитуда (мВ)	0,53±0,04*	0,32±0,080	0,29±0,08	0,21±0,02

Примечание: * — достоверные изменения по отношению к контрольной группе; n-число больных

Таблица 4. *Показатели электрической активности желудка и ДПК у больных ЯБ ДПК без сопутствующей ХДН*
Table 4. *Indicators of gastric electrical activity and duodenal ulcers in patients with duodenal ulcer without concomitant chronic duodenal disease*

Показатели/ Indicators		Желудок/ Stomach		ДПК/Duodenum	
		Больные ЯБ ДПК/ Patients with duodenal ulcer (n=19)	Контрольная группа/ Control group (n=20)	Больные ЯБ ДПК/ Patients with duodenal ulcer (n=19)	Контрольная группа/ Control group (n=20)
Натощак	Частота (цикл/мин)	3,1±0,21	2,8±0,51	5,1±0,021*	9,05±0,95
	Амплитуда (мВ)	0,47±0,06*	0,36±0,04	0,33±0,07*	0,185±0,02
После приема пищи	Частота (цикл/мин)	2,2±0,02*	3,7±0,01	3,7±0,027*	9,2±0,21
	Амплитуда (мВ)	0,58±0,07*	0,41±0,080	0,39±0,054	0,21±0,02

Примечание: * — достоверные изменения по отношению к контрольной группе; n- число больных

Таблица 5. *Особенности течения язвенной болезни у больных группы наблюдения и группы сравнения*
Table 5. *The course of ulcer disease in patients with the observation group and the comparison group*

Показатели/ Indicators	Группа наблюдения/ Monitoring group (n=80)	Группа сравнения/ Control group (n=30)
Средний размер язвы (см)	0,62±0,03*	0,85±0,02
Средние сроки заживления язвы (дни)	22±0,07*	18±0,04
Частота рецидивов	Ежегодное обострение	1 раз в 3-5 лет

Примечание: * — достоверные изменения в группе наблюдения по отношению к группе сравнения; n-число больных

Таблица 6. *Показатели pH-метрии у больных ЯБ с сопутствующей ХДН и без сопутствующей ХДН*
Table 6. *The pH-metry in patients with concomitant chronic ulcer duodenal failure and without concomitant chronic duodenal disease*

Показатели/ Indicators	ЯБ желудка с ХДН/ Stomach ulcer with the concomitant chronic duodenal failure (n=18)	ЯБ ДПК с ХДН/ Duodenal ulcer with associated chronic duodenal failure (n=62)	ЯБ желудка без ХДН/ Stomach ulcer without concomitant chronic duodenal disease (n=12)	ЯБ ДПК без ХДН/ Duodenal ulcer without concomitant chronic duodenal disease (n=19)	Контрольная группа/ Control group (n=20)
антральный отдел желудка	3,03±0,07*	5,55±0,02*	1,0±0,21*	1,06±0,4*	4,6±0,4
луковица ДПК	5,5±0,16*	4,5±0,03*	6,2±0,3	4,45±0,33*	6,5±0,25

Примечание: * — достоверные изменения по отношению к контрольной группе; n-число больных

сравнения язвы обычно единичные, более крупные, лучше поддающиеся лечению и реже рецидивирующие. По данным гистологического анализа биопсийного материала для больных ЯБ с сопутствующей ХДН характерна кишечная метаплазия антрального отдела желудка (7% случаев).

При поэтажной pH-метрии (табл. 6) в группе наблюдения выявлено, что при поражении желудка отмечается снижение pH в антруме, но не такое выраженное, как в группе сравнения, что, возможно, связано с периодическими волнами ощелачивания интрадуоденальным содержимым за счет дуоденогастрального рефлюкса. Уровень pH луковицы ДПК составлял 5,5±0,25, что показывает ацидификацию интрадуоденальной среды. При поражении ДПК в группе наблюдения уровень pH в желудке выше контроля, в ДПК ниже контроля, что обусловлено нарушением замыкательной функции привратника. В группе сравнения при ЯБ желудка и ДПК отмечается значительное закисление интрагастральной среды, что, возможно, связано с повышением кислотопродуцирующей функции желудка. В то время при ЯБ желудка pH ДПК остается без изменений, при ЯБ ДПК смещается в кислую сторону, оказывая раздражающее действие на стенку луковицы.

Таким образом, ХДН вносит вариабельность в клиническую симптоматику ЯБ и неблагоприятно отражается на течении заболевания. При этом особенность ЯБ в значительной мере связана с нарушением моторно-эвакуаторной деятельности ДПК. Длительный стаз инфицированного содержимого в ДПК обуславливает развитие хронического дуоденита с прогрессирующей атрофией слизистой оболочки [8]. При дуоденостазе развивается дуоденогастроальный рефлюкс с забросом дуоденального содержимого в желудок, происходит повреждение слизистой оболочки желудка желчными кислотами и мезолицетином, развивается кишечная метаплазия [2]. У больных группы наблюдения характерно эрозивно-язвенное поражение желудка и ДПК, что является эквивалентом глубокого патологического процесса в гастродуоденальной зоне [6, 10].Об этом также свидетельствует более упорное течение ЯБ, выражающееся в ежегодных обострениях заболевания и увеличении сроков заживления язвы.

Заключение

Проведенные нами исследования расширяют представления о негативном влиянии ХДН на течение язвенной болезни. Можно думать, что коррекция двигательной деятельности желудка и двенадцатиперстной кишки в составе комплексной терапии может явиться перспективным направлением в оздоровлении больных ЯБ с сопутствующей ХДН.

Список литературы/Reference:

1. Белова Е.В., Вахрушев Я.М. Характеристика агрессивно-протективных факторов при эрозивном поражении слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Терапевтический архив. 2002; 2: 17-20.
   Belova E.V., Vakhrushev Ya.M. Characteristics of aggressive-protective factors in the erosive lesions of the mucous membrane gastroduodenal zone. Terapevticheskij arkhiv. 2002; 2: 17-20 (in Russian).
2. Бурчинский Г.И., Милько В.И., Новопашенная В.И. Клинические варианты течения язвенной болезни. Клиническая медицина. 1985; 9: 66-71.

Burczynski G.I., Milko V.I., Novopashenny V.I. Clinical variants of course of ulcer disease. Clinical medicine.1985; 9: 66-71 (in Russian).

3. Вахрушев, Я.М. Изучение состояния нейрогормональных регуляторных систем при язвенной болезни и его клиническое значение. Механизмы функционирования висцеральных систем. Международная конференция, посвященная 75-летию со дня рождения А.М. Уголева. Санкт-Петербург, 14-16 марта 2001 г. Тезисы докладов Санкт-Петербург, 2001; 60 с.
Vakhrushev J.M. Study on the state of neurohormonal regulatory systems in peptic ulcer disease and its clinical value. Mechanisms of functioning of visceral systems. International conference dedicated to 75-th anniversary from birthday of A. M. Ugolev. St. Petersburg, 14-16 March 2001. Theses of reports Saint-Petersburg, 2001; 60 p (in Russian).
4. Вахрушев Я.М., Афанасьева Т.С., Бусыгина М.С. Хроническая дуоденальная недостаточность. Информационное письмо. Ижевск, 2012; 6 с.
Vakhrushev J.M., Afanasieva T.S., Busygin M.S. Chronic duodenal insufficiency. The Information letter. Izhevsk, 2012; 6 p (in Russian).
5. Климов П.К. Пептиды и пищеварительная система. Л. :Наука, 1983; 272 с.
Klimov, P.K. Peptides and digestive system. Leningrad : Nauka, 1983; 272 p (in Russian).
6. Логинов А.С., Васильев Ю.В., Востриков Г.П. Эрозии луковицы двенадцатипестной кишки. Клиническая медицина. 1980; 8: 76-80.
Loginov A.S., Vasil'ev Yu.V., Vostrikov G.P. The erosion of the duodenal bulb. Clinical medicine. 1980; 8: 76-80 (in Russian).
7. Мирзаев А.Н. Дуоденальный стаз. Л.: Медицина, 1976; 176 с.
Mirzaev A.N. Duodenal stasis. L.: Medicine, 1976; 176 p (in Russian).
8. Циммерман Я.С. Очерки клинической гастроэнтерологии. Пермь: ПГМА, 1992; 336 с.
Zimmerman J.S. Sketches of clinical gastroenterology. Perm: PGMA, 1992; 336 p (in Russian).
9. Чернин В.В. Язвенная болезнь. Тверь.:РИЦ ТГМА, 2000; 287 с.
Chernin V.V. Ulcer disease. Tver.: RIP TGMA, 2000; 287 p (in Russian).
10. Hiyama T., Yoshihara M. Effectivness of prokinetics agents against diseasec external to the gastrointestinal tract. J. Gastroenterol. Hepatol. 2009; 24: 537-546.
11. Longstreth G.F., Thonpson W.G. et. al. Functional bowel disorders. Gastroenterology. 2006; 130: 1480-1491.
12. Zhong Y.Q., Zho J. et al. A randomized and case-control clinical study on trimebutine maleate in treating functional dyspepsia coexisting with diarrhea dominant irritablt bowel syndrome. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2007; 46: 899-902.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/ The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Статья получена/article received 10.02.2016 г.

УДК 616.89-008.441.13-085

М.С. Застрожин*[1,2], Е.А. Гришина[1], Д.А. Сычев[1], Л.М. Савченко[2], Е.А. Брюн[1], М.В. Прудникова[2], О.М. Сараева[2], В.В. Трофимов[2]

[1] — Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, г. Москва, Россия

[2] — Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва, Россия

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ГАЛОПЕРИДОЛА У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

M.S. Zastrozhin*[1,2], E.A. Grishina[1], D.A. Sychev[1], L.M. Savchenko[2], E.A. Bryun[1], M.V. Prudnikova[2], O.M. Saraeva[2], V.V. Trofimov[2]

[1] — Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

[2] — Moscow Research and Practical Centre for Narcology of the Depertament of Public Health, Moscow, Russia

THE INVESTIGATION OF INFLUENCE OF GENETIC PROFILE ON THE EFFICACY AND SAFETY OF HALOPERIDOL IN PATIENTS WITH ALCOHOL DEPENDENCE

Резюме

Для дезактуализации влечения у больных, страдающих алкогольной зависимостью, применяют галоперидол, но его применение сопряжено с высоким риском развития НЛР. В биотрансформации галоперидола принимает участие изофермент CYP2D6, кодируемый геном CYP2D6. Гликопротеин Р — АТФ-зависимый насос, локализующийся на цитоплазматических мембранах различных клеток и осуществляющий выброс во внеклеточное пространство различных ксенобиотиков (в том числе, ЛС). В исследовании приняло участие 20 мужчин, страдающих алкоголизмом. Эффективность и безопасность терапии галоперидолом, определяли с помощью международных психометрических шкал. Генотипирование CYP2D6 (1846G>A) и ABCB1 (3435C>T) проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с аллельспецифической гибридизацией. По результатам исследования были выявлены статистически значимые закономерности между полиморфизмом CYP2D6, ABCB1 и профилем эффективности и безопасности галоперидола.

Ключевые слова: *галоперидол, полиморфизм, CYP2D6, ABCB1, нежелательные лекарственные реакции, патологическое влечение к алкоголю.*

Abstract

In case of patients with alcohol addiction haloperidol is used to control the exacerbation of the addiction, but the empirical dose selection of haloperidol often results in adverse side effects. Enzyme CYP2D6, which has encoded by gene CYP2D6 has high variability of activity, which depend from polymorphism of gene CYP2D6. P-glycoprotein, which has encoded by gene ABCB1 has high variability of activity, which depend from polymorphism of gene ABCB1. The study involved 20 men with alcohol addiction. The efficacy and safety of haloperidol was evaluated by international psychometric scales. The genotype of CYP2D6 was investigated by real-time PCR. The study revealed a statistically significant patterns between the polymorphism of CYP2D6 and the efficacy and safety of haloperidol. The genotype of ABCB1 was investigated by real-time PCR. The study revealed a statistically significant patterns between the polymorphism of ABCB1 and the efficacy and safety of haloperidol.

Key words: *haloperidol, polymorphism, CYP2D6, ABCB1, side-effects, alcohol addiction.*

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-4-36-41

*Контакты/Contacts. E-mail: rudnmed@yandex.ru. Телефон: +7 (968) 642-00-92.

Актуальность

Галоперидол — один из наиболее часто используемых «типичных» антипсихотических препаратов [2], обладает мощным антипсихотическим действием, посредством блокады постсинаптических дофаминергических рецепторов, расположенных в мезолимбической системе. Прием галоперидола может сопровождаться серьезными нежелательными лекарственными реакциями со стороны большей части органов и систем. В связи с этим галоперидол вызывает неоднозначное и нередко крайне негативное отношение у больных алкоголизмом, что в определенной мере ограничивает его применение в наркологической практике [4].

Связь активности CYP2D6 со скоростью биотрансформации галоперидола, была показана в ряде исследований на больных шизофренией [1, 2, 7]. В тоже время некоторые работы опровергают наличие данной связи [9]. Замена гуанина на аденин в 1846 нуклеотидной паре гена *CYP2D6* (CYP2D6*4, CYP2D6 1846G>T, rs3892097) приводит к нарушению сплайсинга и снижению активности изофермента CYP2D6, что должно приводить к замедлению скорости элиминации субстратов данного изофермента из организма [10].

Гликопротеин Р — транспортер, субстратами которого являются многие широко применяемые лекарственные средства: сердечные гликозиды, антагонисты кальция, статины, блокаторы Н1-гистаминовых рецепторов, макролиды, некоторые цитостатики, антиретровирусные препараты и др. Синтез гликопротеина Р кодируется геном ABCB1, который обладает полиморфизмом. Наибольшее клиническое значение имеет полиморфизм 3435C>T, представляющий собой замену цитозинового нуклеотида на тимидиновый в положении 3435. В исследованиях in vitro было показано, что у людей с TT генотипом наблюдается снижение экспрессии гена ABCB1 в двенадцатиперстной кишке [6], CD56+ лейкоцитах [3, 5], почках [8].

На сегодняшний день работ по изучению взаимосвязи эффективности и безопасности галоперидола с полиморфизмом CYP2D6 и ABCB1 на больных, страдающих патологическим влечением к алкоголю, не проводилось.

Материал и методы

В исследовании приняло участие 20 мужчин, страдающих патологическим влечением к алкоголю, находящихся на стационарном лечении в ГБУЗ «МНПЦ наркологии» ДЗМ, получающих галоперидол в форме таблеток (производитель ООО «Озон») и раствора для внутривенных и внутримышечных инъекций (производитель ЗАО «БРЫНЦАЛОВ-А»). Критерии включения: 1) терапия, включающая галоперидол, длительностью 5 дней; 2) форма введения галоперидола per os и внутримышечно; 3) отсутствие в анамнезе сопутствующего психического заболевания.

Критерии исключения: 1) применение в терапии иных антипсихотических препаратов, помимо галоперидола; 2) клиренс креатинина < 50 мл/мин, концентрация креатинина в плазме крови ≥ 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л); 3) масса тела менее 60 кг или превышающая 100 кг; 4) возраст ≥ 75 лет; 5) наличие противопоказаний к применению галоперидола.

Проведение генотипирования по выбранному полиморфизму CYP2D6 1846G>A (rs3892097) и ABCB1 3435C>T (rs1045642) производили с использованием аллельспецифической гибридизации методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-Time PCR). Оценка эффективности галоперидола осуществлялась с помощью международных психометрических шкал: (Шкала патологического влечения (The Scale of Pathological Addiction (SoPA)), Шкала тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS)), Шкала тревоги Бека (The Beck Anxiety Inventory (BARS)), Шкала тревоги Кови (Covy Anxiety Scale (CARS)), Шкала самооценки тревоги Цунга (The Zung Self-rating Anxiety Scale (ZARS)), Шкала тревоги Шихана (Sheehan Clinical Anxiety Rating Scale (SARS)) , Шкала депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS))). Профиль безопасности оценивался с помощью Шкалы оценки побочного действия (UKU Side-Effect Rating Scale (UKU)) и Шкалы Симпсона-Ангуса для оценки экстрапирамидных побочных эффектов (Simpson-Angus Scale for Extrapyramidal Symptoms (SAS)). Шкалы отражают клиническую картину патологического влечения. Чем выше балл, тем влечение более выражено. Шкалирование пациентов производили за день до начала терапии, включающей галоперидол и через 5 дней терапии. В работе наблюдали за динамикой изменения клинической картины влечения путем вычисления разницы баллов по шкалам. Чем больше разница в баллах, тем более выраженные изменения в клинической картине, тем выше эффективность терапии.

Статистический анализ результатов исследования производился методами непараметрической статистики с помощью пакета прикладных программ STATISTICA v10.0 («StatSoft Inc.», США). При выборе метода брали во внимание нормальность распределения выборок, которую оценивали с помощью W-теста Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk's W-test). Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$ (при статистической мощности >80%). Для определения различий между группами количественных данных пациентов без полиморфизма 1846G>A (rs3892097) гена CYP2D6 и полиморфизма 3435C>T

гена ABCB1 (rs1045642) с его наличием использовали H-тест Крускалла-Уоллиса (Kruskall — Wallis one-way analysis of variance), учитывающий ненормальный характер распределения данных в выборке и нарастание ошибки при множественном сравнении.

Форма представления всех количественных данных в работе — Среднее ± Стандартное отклонение (Mean ± Standart Deviation).

Результаты и обсуждение

Данные анализа психометрических шкал и шкал оценки выраженности нежелательных лекарственных реакций представлены в таблице 1.

По результатам генотипирования были получены следующие данные:
1) Количество пациентов, являющихся носителем не мутантного гена *CYP2D6* (генотип *GG*) составило — 14.
2) Количество пациентов, являющихся гетерозиготными носителями полиморфизма *1846G>A* гена *CYP2D6* (генотип *GA*) составило — 6.

Пациентов, являющихся гомозиготными носителями полиморфизма *1846G>A* гена *CYP2D6* (генотип *AA*) обнаружено не было.
H-тест Крускалла–Уоллиса показал наличие статистически значимой разницы между динамикой по семи шкалам у пациентов с нормальным генотипом и у гетерозигот с генотипом *GA* (данные представлены в табл. 2).

Графическое отображение результатов H-теста Крускалла-Уоллиса показано на рис 1.

Таким образом, полученные данные демонстрируют наличие статистически значимой связи между генотипом *CYP2D6* по полиморфному маркеру *1846G>A* и профилем эффективности и безопасности терапии галоперидолом при купировании обострения патологического влечения у больных, страдающих алкогольной зависимостью. У пациентов с генотипом *AA* показатели профиля эффективности терапии с применением галоперидола выше, чем у пациентов с генотипом *GG* и *AG*, что, скорее всего, обусловлено более низкой скоростью биотрансформации и элиминации галоперидола из организма, что, в свою очередь, связано с более низкой активностью изофермента CYP2D6.

В то же время данные по шкалам безопасности демонстрируют возрастание частоты возникновения нежелательных лекарственных реакций и их выраженности у пациентов с генотипом *AA*, что, вероятно, связано с теми же механизмами, которые оказывают влияние на профиль эффективности.

По результатам генотипирования были получены следующие данные:
1) Количество пациентов, являющихся носителями полиморфизма 3435C>T гена ABCB1 составило — 10.
2) Количество пациентов, не являющихся носителями полиморфизма 3435C>T гена ABCB1 составило — 10 (из них гетерозигот — 6).

H-тест Крускалла–Уоллиса показал наличие статистически значимой разницы между динамикой по семи шкалам у пациентов с нормальным генотипом и у пациентов, у которых в ходе генотипирования был обнаружен полиморфизм 3435C>T (данные представлены в табл. 3).

В динамике по шкалам CARS и SAS разница также есть, но статистическая значимость в них отсутствует. Графическое отображение результатов H-теста Крускалла-Уоллиса показано на рис. 2.

Таблица 1. *Данные психометрических шкал и шкал оценки выраженности нежелательных лекарственных реакций*
Table 1. *These psychometric scales and scales assess the severity of adverse drug reactions*

Наименование шкалы/ Name scale	Балл до терапии/ Score before initiating therapy	Балл через 5 дней после начала терапии/ Score 5 days after initiation of therapy	Динамика в баллах/ Trends in scores
SoPA	23,7±2,85	11,4±3,39	12,47±2,1
HARS	40,1±4,15	25,9±4,52	14,86±2,48
BAI	34,4±4,04	13,1±5,41	20,48±3,27
CARS	9,25±1,25	4,75±1,37	4,6±0,66
ZARS	41,1±3,4	18,85±3,96	20,54±2,62
SARS	77,35±3,84	35,25±7,66	40,01±6,18
HDRS	22,2±2,07	10,5±2,35	11,48±1,47
UKU	17,3±4,29	33,6±4,3	-17,12±2,52
SAS	2,6±1,79	14,1±1,29	-11,47±1,66

Таблица 2. *Данные психометрических шкал и шкал оценки выраженности нежелательных лекарственных реакций у пациентов, являющихся гетерозиготами по полиморфному маркеру CYP2D6 1846G>A, и являющихся гомозиготными носителями нормального гена*

Table 2. *These psychometric scales and scales assess the severity of adverse drug reactions in patients who are heterozygous for the polymorphic marker CYP2D6 1846G> A, and are homozygous carriers of the normal gene*

Наименование шкалы/ Name scale	Пациенты с генотипом GG/ Patients with genotype GG	Пациенты с генотипом GA/ Patients with genotype GA	p
SoPA	13,49±0,73	15,97±0,28	0,03
HARS	16,02±0,77	19,04±0,56	0,02
BARS	21,85±1,23	26,44±0,48	0,01
CARS	4,97±0,23	5,87±0,05	0,01
ZARS	22,1±1,14	26,03±0,53	0,06
SARS	42,39±2,32	51,63±1,25	0,01
HDRS	12,22±0,65	14,51±0,18	0,01
UKU	-18,31±0,91	-22,36±0,31	0,01
SAS	-12,24±0,65	-14,47±0,28	0,06

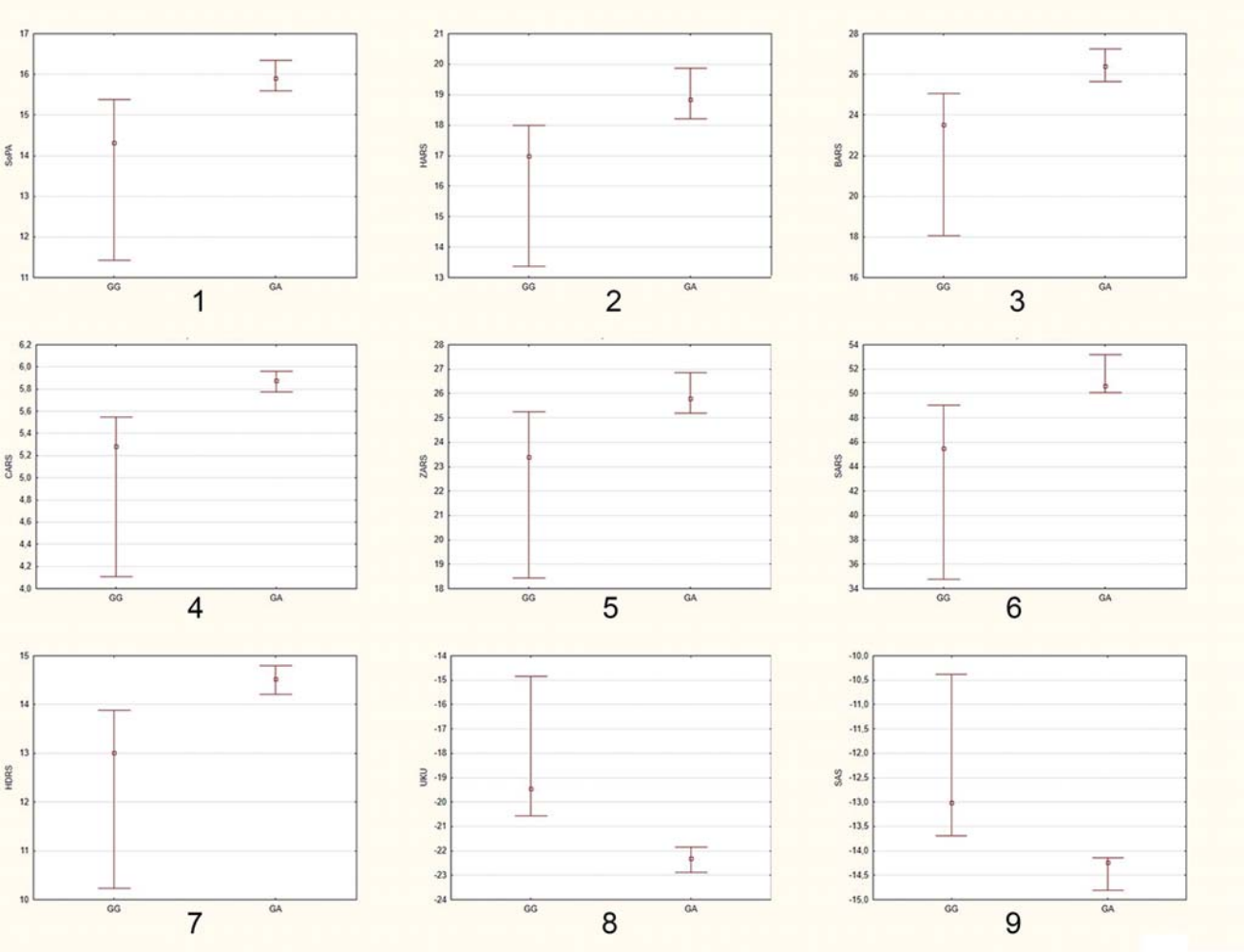


Рисунок 1. *Результаты H-теста Крускалла-Уоллиса по сравнению динамики изменения по шкалам: 1) SoPA, 2) HARS, 3) BARS, 4) CARS, 5) ZARS, 6) SARS, 7) HDRS, 8) UKU, 9) SAS, у пациентов с нормальным генотипом (слева) и у гетерозигот по полиморфному маркеру 1846G>A гена CYP2D6 (rs3892097). Обозначения: «усы» – стандартное отклонение (SD).*

Figure 1. *Results of H-test Kruskalla-Wallis test compared the dynamics of change on the scales: 1) SoPA, 2) HARS, 3) BARS, 4) CARS, 5) ZARS, 6) SARS, 7) HDRS, 8) UKU, 9) SAS, in patients with normal genotype (left) and heterozygous polymorphic marker 1846G> a CYP2D6 gene (rs3892097). Legend: «whiskers» – standard deviation (SD).*

Таблица 3. *Данные психометрических шкал и шкал оценки выраженности НЛР*
Table 3. *Data psychometric scales and scales assess the severity of adverse drug reactions*

Наименование шкалы/ Name scale	Пациенты с нормальным генотипом (аллельные варианты CC + TC)/ Patients with normal phenotype (allelic variations CC + TC)	Пациенты с полиморфизмом (Аллельный вариант TT)/ Patients with polymorphisms (allelic variant TT)	p
SoPA	11,9±1,73	13,1±2,6	0,037
HARS	14,2±1,99	15,7±2,87	0,022
BARS	19,6±2,72	21,4±3,75	0,023
CARS	4,5±0,71	4,9±0,74	0,123
ZARS	19,3±2,06	22±2,58	0,004
SARS	37,9±4,56	42,2±7,11	0,009
HDRS	10,9±1,2	12±1,56	0,026
UKU	-16,3±1,95	-17,9±2,81	0,005
SAS	-10,9±1,45	-12±1,94	0,052

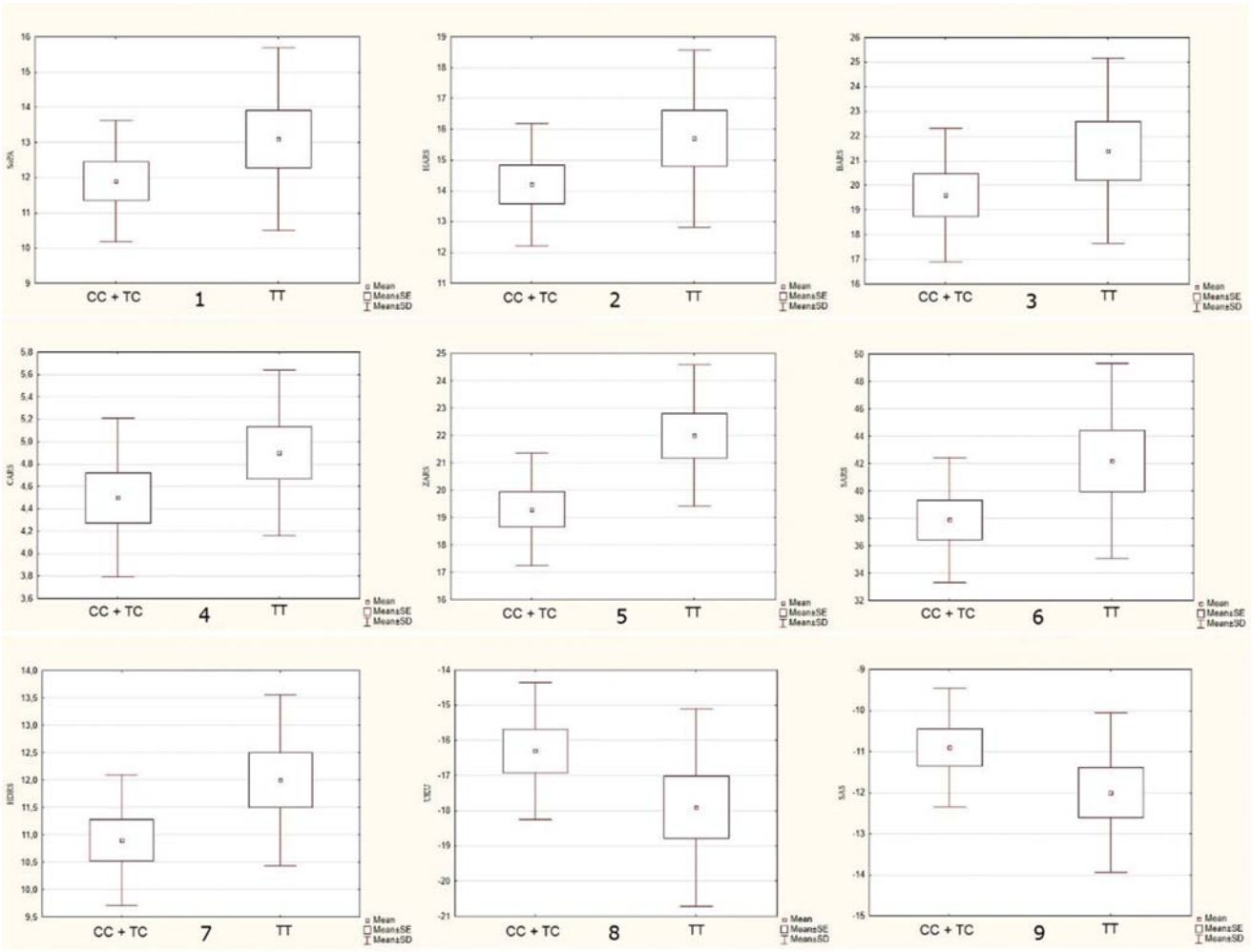


Рисунок 2. *Результаты H-теста Крускалла-Уоллиса по сравнению динамики изменения по шкалам:*
1) SoPA, 2) HARS, 3) BARS, 4) CARS, 5) ZARS, 6) SARS, 7) HDRS, 8) UKU, 9) SAS, у пациентов с нормальным генотипом и у пациентов с полиморфизмом 3435C>T гена ABCB1.
Обозначения: «усы» – среднеквадратичное отклонение (SE), «ящики» – стандартное отклонение (SD)
Figure 2. *Results of H-test Kruskalla-Wallis test compared the dynamics of change on the scales:*
1) SoPA, 2) HARS, 3) BARS, 4) CARS, 5) ZARS, 6) SARS, 7) HDRS, 8) UKU, 9) SAS, in patients with a normal genotype and patients with polymorphisms 3435C> T ABCB1 gene.
Legend: «whiskers» – standard deviation (SE), «boxes» – the standard deviation (SD)

Выводы

В ходе исследования было показано наличие взаимосвязи между полиморфизмов гена *CYP2D6* с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих патологическим влечением к алкоголю, в период обострения патологического влечения. Что касается гена ABCB1, то у пациентов с генотипом TT показатели профиля эффективности терапии с применением галоперидола выше, чем у пациентов с генотипом CC и CT, что, скорее всего, связано с более низкой активностью гликопротеина Р у пациентов с таким генотипом, и, как следствие, во-первых, более низкой скоростью выведения галоперидола из организма и, во-вторых, более высоким уровнем его концентрации в плазме крови. В тоже время данные по шкалам безопасности демонстрируют возрастание частоты возникновения нежелательных лекарственных реакциях и их выраженности у пациентов с генотипом TT, что, вероятно, связано с теми же механизмами, которые оказывают влияние на профиль эффективности.

Ⓐ

Список литературы/References:

1. Сиволап Ю.П. Рациональные подходы к применению нейролептиков в наркологической практике. Здоровая Украина. 2008; 7/1: 83-84. Sivolap J.P. Rational approaches to the use of antipsychotic drugs in drug treatment practice. Healthy Ukraine. 2008; 7/1: 83-84 (in Russian).
2. Butwicka A., Krystyna S., Retka W., Wolańczyk T. Neuroleptic malignant syndrome in an adolescent with CYP2D6 deficiency. Eur. J. Pediatr. 2014;173(12):1639-1642.
3. Drescher S., Schaeffeler E., Hitzl M. et al. MDR1 gene polymorphisms and disposition of the P-glycoprotein substrate fexofenadine. Br. J. Clin. Pharmacol. 2002; 53(5): 526-534.
4. Gasso P., Papagianni K., Bobadilla R.F., Arnaiz J.A., Bernardo M., Lafuente A. Relationship between CYP2D6 genotype and haloperidol pharmacokinetics and extrapyramidal symptoms in healthy volunteers. Pharmacogenomics. 2013; 14(13): 1551-1563.
5. Hitzl M., Drescher S., Kuip H. et al. The C3435T mutation in the human MDR1 gene is associated with altered efflux of the P-glycoprotein substrate rhodamine 123 from CD56+ natural killer cells. Pharmacogenetics. 2001; 11(4): 293-298.
6. Hoffmeyer S., Burk O., von Richter O. et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlations of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2000; 97(7): 3473-3478.
7. Nakamura A., Mihara K., Ne moto K. et al. Lack of correlation between the steady-state plasma concentrations of aripiprazole and haloperidol in Japanese patients with schizophrenia. Ther. Drug. Monit. 2014; 36(6): 815-818.
8. Siegsmund M., Brinkmann U., Schaffeler E. et al. Association of the P-glycoprotein transporter MDR1(C3435T) polymorphisms with the susceptibility to tenal epithelial tumors. J. Am. Soc. Nephrol. 2002; 13(7): 1847-1854.
9. Van der Weide K., van der Weide J. The Influence of the CYP3A4*22 Polymorphism and CYP2D6 Polymorphisms on Serum Concentrations of Aripiprazole, Haloperidol. J. Clin. Psychopharmacol. 2015; 35(3): 228-236.
10. Zanger U.M., Raimundo S., Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 2004; 369(1): 23–37.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/ The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Статья получена/article received 05.05.2016 г.

АЛКОГОЛЬ В СОЧЕТАНИИ С ЭНЕРГЕТИЧЕСКИМИ НАПИТКАМИ: УПОТРЕБЛЕНИЕ В СРЕДНЕЙ ШКОЛЕ.

Drug Alcohol Depend. 2016 Jul 26. pii: S0376-8716(16)30213-7. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.07.016. [Epub ahead of print]

ALCOHOL MIXED WITH ENERGY DRINKS: ASSOCIATIONS WITH RISKY DRINKING AND FUNCTIONING IN HIGH SCHOOL.

Tucker J.S., Troxel W.M., Ewing B.A., D'Amico E.J.

Введение: употребление студентами алкоголя в смеси с энергетическими напитками ассоциировано с более тяжелой зависимостью и поражением внутренних органов. При этом аналогичной информации о школьниках недостаточно. В данном исследовании проведено сравнение школьников, употребляющих алкоголь в смеси с энергетическими напитками и без.

Материалы и методы: было проведено два исследования с промежутком в 3 года между исследованиями. В исследования были включены школьники из 16 школ Южной Калифорнии. Была проведена оценка 696 школьников, которые употребляли алкоголь в течение месяца, предшествующего началу исследования. Использовались многопараметрические модели по сравнению употреблявших алкоголь в смеси с энергетическими напитками и без, проводилась оценка: психического состояния, социального функционирования, академической направленности, академических задолженностей, употребления других веществ в возрасте 17 лет, а также употребления алкоголя и связанных с ним нарушений в возрасте 14 лет.

Результаты: 13% респондентов сообщили об употреблении алкоголя в сочетании с энергетиками в течение предшествующего месяца. Школьники, употреблявшие алкоголь в сочетании с энергетическими напитками и сообщали о том, что пили чаще, в большей степени демонстрировали большее количество академических задолженностей. Школьники, употреблявшие алкоголь в сочетании с энергетическими напитками, были более склонны к плохим оценкам в школе, нарушениям поведения, вождению автомобиля в состоянии опьянения, употреблению наркотиков, чем школьники, которые употребляли только алкоголь. Не было выявлено различий между группами в отношении показателей психического здоровья, социального функционирования или академических устремлений.

Выводы: употребление школьниками алкоголя в сочетании с энергетиками широко распространено. При этом употребление алкоголя в сочетании с энергетиками связано с высоким риском употребления наркотиков, небезопасного вождения автомобиля, нарушений поведения, что требует дальнейшего исследования и пристального внимания.

УДК 616 — 083

И.П. Пономарева*[1,2], К.И. Прощаев [2], А.Н. Ильницкий[2]

[1] — Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

[2] — Научно-медицинский центр «Геронтология», Москва, Россия

МОДЕЛЬ ШКОЛЫ ПАЦИЕНТА В ПАЛЛИАТИВНОЙ ГЕРИАТРИИ: НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

I.P. Ponomareva*[1,2], K.I. Prashchayeu[2], A.N. Ilnitsky[2]

[1] — Belgorod State national research University, Belgorod, Russia

[2] — Research medical Center«Gerontology», Moscow, Russia

SCHOOL MODEL PATIENT IN PALLIATIVE CARE GERIATRICS: A NEW LOOK AT THE PROBLEM

Резюме

В статье описан алгоритм создания школы пациента как технологии медицинской и социальной работы при оказании амбулаторной помощи лицам пожилого и старческого возраста с тяжелой хронической патологией и высокой потребностью в паллиативной помощи. При этом образовательная программа для лиц без медицинского образования, занятых в уходе, является частью единого медико-социального сервиса, реализуемого посредством Интернет-технологий. Целью школы пациента является функциональное объединение специалистов разного профиля, оказывающих паллиативную помощь лицам старшей возрастной группы. Оценка ее эффективности достоверно показала, что уровень депрессии у пациентов снижается в 2,2 раза, у членов семей — в 1,6 раза.

Ключевые слова: *геронтология, гериатрия, паллиативная помощь, школа пациентов.*

Abstract

Describes the algorithm for generating the patient as a medical technology school and social work in the provision of out-patient assistance to those elderly and senile patients with severe chronic disease and high demand for palliative care. With this educational program for individuals with no medical training, employed in care, is part of a medical and social service, implemented by means of Internet technologies. The school's patient is a functional Association expertise, providing palliative assistance to older age groups. Assessment of its effectiveness reliably showed that levels of depression in patients decreases in 2,2 times, families-in 1,6 times.

Keywords: *gerontology, geriatrics, palliative care, education of patients.*

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-4-42-46

ШП — школы пациента

Актуальность

Основной проблемой оказания паллиативной помощи в гериатрии является ее междисциплинарный характер и отсутствие межведомственного взаимодействия [3, 5, 7, 8, 11]. Выход из этой ситуации может быть в реализации школы пациента, чтобы в домашних условиях сохранялась возможность получать квалифицированную помощь вне зависимости от того, кто ее предоставляет [1, 6, 7, 8, 10]. Следовательно, возникает необходимость разработки алгоритма по созданию универсальной модели школы пациента (ШП), которая соответствовала бы современным международным и отечественным тенденциям развития паллиативной и гериатрической помощи.

*Контакты/Contacts. E-mail: shepeleva.ponomarewa@yandex.ru.

Цель исследования — разработать универсальную модель школы пациента для ее реализации в паллиативной гериатрической практике.

Материалы и методы исследования

Ввиду наличия у пациентов пожилого и старческого возраста полиморбидности, критерием включения в исследование была крайняя степень старческой астении, приводящая к выраженному снижению функционирования. Обор пациентов проводился с учетом классификации старческой астении (CSHA, 2009), а также базы данных «Автоматизированный гериатрический осмотр» (Ильницкий А.Н, Горелик С.Г., Прощаев К.И., 2014).

Все пациенты, включенные в исследование, являлись пациентами лечебно-профилактических учреждений, имевших лицензию на соответствующие виды медицинской помощи. На всех пациентов официально велась медицинская документация. Для получения объективной оценки результатов исследования были предусмотрены официально утвержденные методы диагностики. Во всех случаях было получено информированное согласие пациентов, а также их родственников, осуществляющих уход. Исследование прошло экспертизу на заседании Этического комитета медицинского института НИУ «БелГУ».

Основными методами исследования были: теоретическое моделирование; организационный эксперимент по реализации модели школы; определение ее эффективности путем оценки уровня депрессии по шкале Бека, состоящей из 21 вопроса, и позволяющей выявить соматические и аффективно-когнитивные проявления депрессивного состояния. Интерпретация результатов тестирования: 0-4 бала — депрессия отсутствует; 5-7 баллов — легкая степень; 8-15 баллов — средняя степень; 16 и более баллов — высокая степень депрессии.

Уровень апатии определяли по шкале G. Starkstein et al. (1990). Клинически значимые результаты — 14 баллов и более. Оценка по шкале Бека и по шкале G. Starkstein et al. (1990) проводилась нами за месяц до внедрения и через полгода после реализации экспериментальной модели школы.

Применялись также методы статистической обработки результатов исследования: расчет средних и относительных величин; метод оценки значимости различий двух совокупностей путем применения критерия t-Стьюдента. Разность показателей является достоверной при $t \geq 2$, в этом случае $p<0,05$. Математико-статистическая обработка выполнена с использованием программы «Statgraphics plus for Windows», версия 7.0.

Результаты и их обсуждение

Школу пациента мы позиционируем как систему многопрофильных мероприятий. Она не является юридическим образованием, создается на функциональной основе в организации, оказывающей социальную помощь населению; соответствует профессиональному стандарту социального работника, утвержденному Приказом Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от «18» ноября 2013г. № 677н в части предоставления медико-социальных услуг, а также профессиональным стандартам деятельности других специалистов, занятых в предоставлении паллиативной помощи лицам пожилого и старческого возраста [2, 4].

Процесс работы ШП предусматривает функциональное объединение усилий служб медицинской, психологической и социальной помощи с целью предоставления единого медико-социального сервиса. Процесс предоставления услуг в рамках предлагаемой модели школы соответствует требованиям ISO 9001:2015 (ГОСТ Р ИСО 9001-2015), так как он направлен на удовлетворение потребностей всех заинтересованных сторон.

Такой подход подразумевает весь комплекс услуг, которые в настоящее время разобщены при оказании медико-социальной помощи пациентам старшей возрастной группы, и в рамках одной организационной структуры не предоставляются.

В основу создания организационной модели ШП положена известная концепция PDCA или цикл Деминга-Шухарта (Plan-Do-Check-Act — планирование–выполнение–проверка–реакция) — широко распространенный метод непрерывного улучшения качества. В данном случае пациент и/или родственники являются активными участниками процесса оказания помощи и паллиативного ухода, своевременно информируют участников мультидисциплинарной бригады о любых изменениях в физическом состоянии и о своих потребностях с целью внесения коррекции в сам процесс предоставления услуг. В соответствии с алгоритмом цикла Деминга-Шухарта нами разработаны цели и задачи ШП, методы и средства их достижения.

Таким образом, современную модель школы пациента при оказании паллиативной помощи можно представить как многозвеньевую систему, в которой системообразующим фактором являются потребности пациента и его микроокружения (рис. 1).

Цель ШП — достижение оптимально возможного уровня жизни лиц пожилого и старческого возраста с высокой потребностью в паллиативной помощи, а также повышение ее эффективности.

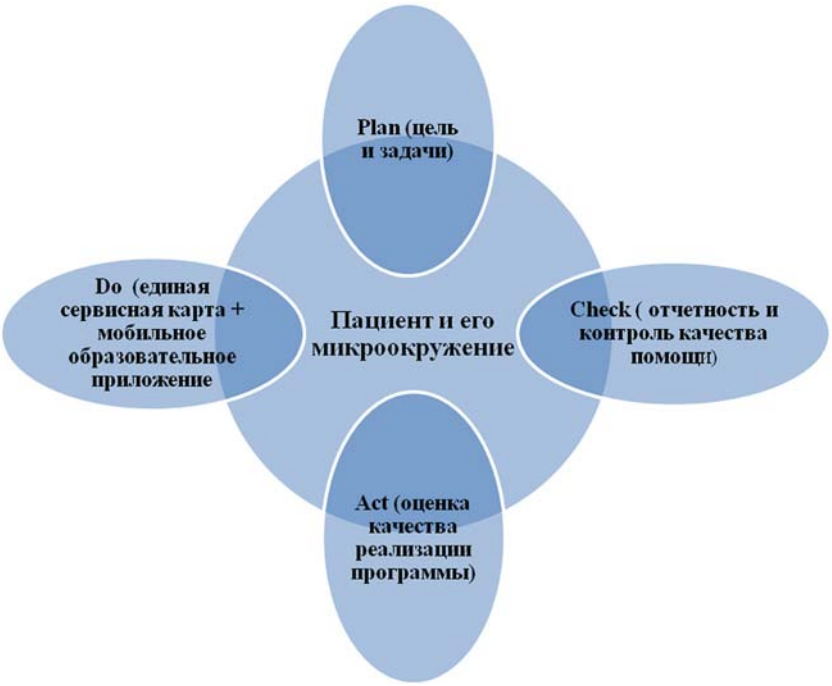


Рисунок 1. *Модель школы пациента при оказании гериатрической паллиативной помощи.*
Figure 1. *Model of the school in the provision of patient geriatric palliative care.*

Задачи ШП:

1. Функциональное объединение специалистов разного профиля, занятых в предоставлении услуг по оказанию гериатрической паллиативной помощи в амбулаторной практике.
2. Индивидуальное мобильное консультирование и обучение лиц без медицинского образования, занятых в предоставлении паллиативного ухода, с целью повышения качества паллиативной помощи как медико-социального подхода, реализуемого по принципу непрерывности и мультидисциплинарности.

Информационно — образовательные программы в рамках школы являются в данном случае составной частью единого медико-социального сервиса.

Методом экспертной оценки нами дано объективное обоснование содержанию образовательной программы.

1. Особенности ухода за неизлечимыми больными. Организация ухода на дому. Оценка состояния, проблемы лежачих больных.
2. Проблема пролежней при оказании паллиативной помощи. Особенности ухода и профилактика пролежней. Особенности ведения и ухода за лицами пожилого и старческого возраста.
3. Синдром мальнутриции: причины, классификация, диагностика. Особенности ведения больных пожилого и старческого возраста. Нутритивная поддержка больных с синдромом мальнутриции. Зондовое питание.
4. Недержание мочи у больных в практике паллиативной помощи. Принципы ухода за людьми пожилого и старческого возраста при длительной катетеризации. Уход за мочевым катетером.
5. Нарушения стула. Немедикаментозная терапия и рациональная фармакотерапия при нарушениях стула. Особенности ведения пожилых больных. Уход за стомой.
6. Хроническая боль: диагностика, принципы лечения. Нелекарственные методы лечения боли. Особенности оценки боли у пожилых больных. Принципы обезболивания.
7. Ортопедические принципы и контроль положения тела. Падения в пожилом возрасте. Нарушения походки у пожилых: причины, диагностика, лечение. Особенности ухода за лежачими больными, принципы перемещения.
8. Когнитивная дисфункция у пожилых: особенности диагностики и ухода.
9. Особенности паллиативного ухода в терминальной стадии при онкологических заболеваниях. Уход при распаде опухоли.
10. Особенности паллиативного ухода в терминальной стадии при неонкологических заболеваниях. Уход за трахеостомой. Тошнота и рвота.
11. Понятие о старческой астении. Проблемы ухода и организация самообслуживания лиц пожилого и старческого возраста. Предметы, облегчающие быт.

Нами были обоснованы задачи для специалистов разного профиля, занятых в предоставлении медицинских и социальных услуг.

Универсальные задачи врачей:

1. Объективный критериальный отбор пациентов для оказания паллиативной помощи, оценка клинических рисков (χ^2=7,6, ρ<0,05);
2. Оценка проблем социального и психологического характера для своевременной их коррекции специалистами соответствующих служб (χ^2=7,5, ρ<0,05);
3. Проведение адекватной медикаментозной коррекции основных клинических синдромов и состояний (χ^2=7,7, ρ<0,05);
4. Направление пациентов в учреждение социального обслуживания (χ^2=8,7, ρ<0,05);
5. Своевременное мобильное консультирование пациентов и их родственников по проблемам лечения и коррекции возникающих осложнений (χ^2=8,0, ρ<0,05).

Задачи медицинских сестер:

1. Объективная оценка повседневной инструментальной и базисной активности пациента (χ^2=7,9, ρ<0,05);
2. Предоставление услуг по уходу и консультированию пациентов и их родственников в выполнении простых медицинских манипуляций по самоуходу (χ^2=8,5, ρ<0,05).

Задачи социальных работников:

1. Оказание социально-бытовых услуг клиентам организации социального обслуживания (χ^2=8,0, ρ<0,05);
2. Предоставление социально-медицинских услуг (χ^2=8,8, ρ<0,05);
3. Оказание социально-психологических услуг (χ^2=7,896, ρ<0,05);
4. Консультирование по социально-правовым вопросам (χ^2=8,4, ρ<0,05);
5. Обучение членов семьи основам ухода (χ^2=8,0, ρ<0,05).

Экспериментальная модель ШП прошла апробацию в учреждениях социальной защиты Белгородской области в рамках совместного проекта «Повышение качества жизни пожилых через образование социальных работников», реализуемого Научно-медицинским центром «Геронтология» (г. Москва) и Департаментом социальной защиты населения Белгородской области. В процессе обучения социальных работников использовался образовательный ресурс, созданный на основе Интернет — платформы Moodel. При этом специалисты учреждений социальной защиты, прошедшие обучение, рассматривались в качестве тьюторов ШП, компетентных в вопросах паллиативного ухода и предоставления консультативно-образовательных услуг на дому членам семей инвалидов.

Особенностью паллиативной помощи является ее направленность не на излечение, но на достижение оптимально возможного уровня адаптации пациентов с тяжелым неизлечимым заболеванием. В связи с этим для оценки качества реализуемой модели нами предложены следующие индикаторы. В частности, уровень депрессии у пациентов и у родственников, занятых в уходе, по шкале Бека до и после внедрения экспериментальной модели.

Группу наблюдения составляли 36 человек в возрасте 65-90 лет, (средний возраст 76,2±1,4 лет), получавшие амбулаторную паллиативную помощь, а также члены их семей, оказывавшие паллиативный уход (n=36), средний возраст составлял 42,2 ±1,2 года.

Результаты исследования показали достоверно возросшую удовлетворенность и снижение степени выраженности депрессии у пациентов в 2,2 раза с 31±1,2 балла до 14±0,2 баллов, ρ<0,05 (табл. 1).

У родственников степень депрессии снизилась в 1,6 раза: до эксперимента — 16±1,2 баллов, после — 10±1,0 баллов, ρ<0,05.

Кроме того, была изучена степень апатии по шкале G. Starkstein et al. (1990) у родственников в процессе выполнения ими действий по уходу до внедрения программы информационно-образовательного сопровождения и после. Получены следующие данные: до внедрения программы — 15±0,2 баллов, после внедрения — 9,0±0,4 баллов, ρ<0,05.

Таким образом, предлагаемая модель ШП как составляющая единого медико-социального сервиса может быть эффективным функциональным механизмом межведомственного взаимодействия и технологией современной медико-социальной работы в гериатрической паллиативной практике.

Таблица 1. *Динамика выраженности степени депрессии у пациентов после внедрения информационно-образовательной программы паллиативного сопровождения, (M±m)*

Table 1. *Dynamics of the degree of severity of depression in patients after the introduction of information and education program of palliative support, (M ± m)*

Показатель/Index	До внедрения/ Prior to the introduction	После внедрения/ After the introduction of
Степень депрессии у пациентов/ Degree of patients depression (n=36)	31±1,2	14±0,2 *
Степень депрессии у родственников / Degree of relatives depression (n=36)	16±1,2	10±1,0 *

* ρ<0,05 между группами

Вывод

Модель ШП в паллиативной гериатрии представляет собой широкий комплекс мероприятий мультидисциплинарного характера, в основе которых лежит функциональное взаимодействие специалистов, реализуемое путем информационно-образовательного сопровождения пациента и его семьи.

Список литературы/References:

1. Злобин А.А., Смирнов С.В., Онуфриева М.С., Степанова Е.Ю., Рукавишников М.В., Балакирев В.П., Кузьмин А.И., Кошелева Н.А. Практическое руководство по организации социального обслуживания пациентов с ВИЧ-инфекцией (с использованием опыта «Школ пациента»). М., Экстрим Дизайн Студия, 2011: 7-32 с.
   Zlobin A.A., Smirnov S.V., Onufrieva M.S. et al. Practical guidance for the organization of social care of patients with HIV infection (using the experience of «patient Schools»). M., Ekstrim Dizayn Studiya. 2011: 7-32 (in Russian).
2. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 18 ноября 2013 г. № 677н «Об утверждении профессионального стандарта «Социальный работник». URL: http://www. garant.ru/products/ipo/prime/doc/70448774/. Дата обращения 04.04.2016.
   Order of the Ministry of Labour and Social Protection of the Russian Federation of November 18, 2013 № 677n «On approval of the «Social worker» professional standard». URL: http: //www. garant.ru/products/ipo/prime/doc/70448774/ (in Russian).
3. Фабулова Т.А. Особенности работы медсестер по уходу за умирающими больными. Медицинская сестра. 2008; 8: 30-33.
   Fabulova T.A. Features nurses work for the dying patient care. Meditsinskaya sestra. 2008; 8: 30-33 (in Russian).
4. Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». -URL: http://www.minzdravsoc.ru/docs/laws/104. Дата обращения 24.03.2016.
   Federal Law of the Russian Federation of November 21, 2011 № 323-FZ «On the basis of public health protection in the Russian Federation.». URL: http://www.minzdravsoc.ru/docs/laws/104 (in Russian).
5. Филатова С.А., Безденежная Л.П., Андреева Л.С. Социальные аспекты организации гериатрической помощи. Геронтология: учеб. пособие для студентов, обучающихся в мед. училищах и колледжах. Ростов н/Д, 2004: 104–113.
   Filatova S.A. Social aspects of the organization of geriatric care. Gerontology: textbook for students enrolled in medical schools and colleges. Rostov. 2004: 104–113 (in Russian).
6. Харченко В.И., Корякин М.В., Мишнев О.Д. Актуальность реорганизации медицинского обслуживания больных пожилого и старческого возраста в России (аналит. обзор офиц. данных Гомкомстата, МЗСР и ВОЗ и экспертных оценок по проблеме). Клиническая геронтология. 2008; 5: 25–33.
   Harchenko V.I., Koryakin M.V., Mishnev O.D. Relevance of the reorganization of care of elderly and senile age in Russia (analytical review of official Russian State Statistics Committee, Ministry of Health and Social Development and WHO data and expertise on the issue). Klinicheskaya gerontologiya. 2008; 5: 25–33 (in Russian).
7. Холостова Е.И. Социальная работа с пожилыми. М.: «Дашков и К°». 2003; 296с.
   Holostova E.I. Social work with elderly. M.: «Dashkov i K°». 2003; 296c. (in Russian).
8. Эккерт Н.В. [и др.] Хоспис на дому — оптимальная форма организации внебольничной паллиативной помощи. Экономика здравоохранения. 2009; 7(139): 15-20.
   Ekkert N.V. et all. Hospice at home — the optimal form of organization of outpatient palliative care. Ekonomika zdravoohraneniya. 2009; 7(139): 15-20 (in Russian).
9. Centeno C., Clark, D., Lynch, T. et al. Facts and indicators on palliative care development in 52 countries of the WHO European region: results of an EAPC task force. Journal of palliative medicine. 2007; 21: 463-471.
10. Dracup K., Walden J.A., Stevenson L.W. et al. Quality of life in patients with advanced heart failure. Journal of Heart Transplant. 2002; 11: 273-279.
11. Forster A., Lambley J. eet al. Rehabilitation for older people in long-term care. Cochrane Database Systems Review. 2011. URL:http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004294.pub2/pdf (дата обращения 12.07.2012г.).

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/ The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Статья получена/article received 11.04.2016 г.

Методические рекомендации «Организация проведения диспансеризации и профилактических медицинских осмотров взрослого населения» (утв. Министерством здравоохранения РФ, 2013 г.)

Методические принципы группового профилактического консультирования (школ пациента)

Школа пациента является организационной формой профилактического группового консультирования (гигиенического обучения и воспитания).

Цель школ пациентов:

- повышение информированности пациентов о заболевании и факторах риска развития заболеваний и осложнений;
- повышение ответственности пациента за сохранение здоровья;
- формирование рационального и активного отношения пациента к здоровью, мотивации к оздоровлению, приверженности к лечению;
- формирование умений и навыков по самоконтролю и самопомощи в неотложных ситуациях;
- формирование у пациентов навыков и умений по снижению неблагоприятного влияния на здоровье поведенческих, управляемых факторов риска.

Основные принципы проведения школ пациентов:

(1) формирование «тематической» целевой группы пациентов с относительно сходными характеристиками: например, больные с неосложненным течением артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца; больные ишемической болезнью сердца, перенесшие инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, интервенционное вмешательство и др.; пациенты с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний без клинических симптомов болезни и т.п. Такое формирование групп создает атмосферу социальной поддержки, что немаловажно для эффективного консультирования и получения долгосрочного устойчивого результата.

(2) для избранной целевой группы проводится цикл занятий по заранее составленному плану и по согласованному графику; одно из основных требований — посещение всего цикла занятий;

(3) численность целевой группы пациентов должна быть не более 10-12 человек; необходим контроль, чтобы пациенты посетили все (или большинство) из запланированных занятий;

(4) организация группового консультирования должна проводиться в специально оборудованном помещении (стол, стулья, демонстрационный материал, раздаточный материал, блокноты и пр.).

УДК 616.24-036.12-07

В.И. Шевцова*, А.А. Зуйкова, А.Н. Пашков

ГБОУ ВПО «Воронежский Государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики, Воронеж, Россия

РАННЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ — ВЕКТОР НА БИОМАРКЕРЫ

V.I. Shevcova*, A.A. Zuykova, A.N. Pashkov

Burdenko Voronezh State Medical University,
Department of polyclinic therapy and general medical practice, Voronezh, Russia

EARLY DETECTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE — VECTOR ON BIOMARKERS

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких в виду высокой распространенности представляет собой актуальную медико-социальную и экономическую проблему. Принимая во внимание тот факт, что это заболевание можно предотвратить, крайне важным является раннее его выявление. В статье представлен обзор современных данных о методах скрининга и биомаркерах, которые отражают течение заболевания. Показана значимость поиска новых методов скрининга как у курящих людей, так и подвергающихся воздействию вторичного табачного дыма.

Ключевые слова: *хроническая обструктивная болезнь легких, скрининг, биомаркеры, микроэлементы, цинк*

Abstract

Chronic obstructive lung disease is a significant medical, social and economic problem because of its high prevalence. This disease can be prevented, that's why its early detection is very actual. The article presents an overview of recent data on screening methods and biomarkers that reflect the course of the disease. The article shows the importance of finding new methods of screening in smokers and in people, who are exposed to second-hand smoke.

Key words: *chronic obstructive lung disease, screening, biomarkers, trace elements, zinc*

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-4-47-52

ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

Согласно данным официальной статистики в Российской Федерации общая заболеваемость хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) среди взрослого населения составляет 6,68%, причем темп прироста данного показателя за 7 лет (с 2005 по 2012 год) составил 27,2% [28].

В 2014 году Российское респираторное общество огласило результат международного эпидемиологического исследования GARD (Глобальный альянс по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями): на территории России выявлен высокий уровень распространенности хронических респираторных заболеваний. При анкетировании и проведении спирометрии ХОБЛ была диагностирована у 21% исследуемых. При проецировании полученных данных на общую популяцию становится ясно, что количество больных с диагнозом ХОБЛ превышает данные официальной статистики более чем в 9,3 раза [1].

ХОБЛ остается единственным из терапевтических заболеваний, смертность от которого, несмотря на проводимые профилактические и лечебные мероприятия, не уменьшается [9, 12]. В связи с этим, актуальной является проблема ранней доклинической диагностики заболевания, входящая в ряд важнейших задач, представленных в Докладе рабочей группы GOLD [9]. По данным Европейского респираторного общества и Американского торакального сообщества, своевременно ХОБЛ выявляется лишь у четверти больных.

Скрининговые исследования позволяют обнаружить много новых случаев ХОБЛ, и зачастую они применяются в группах риска, например, среди курильщиков. Это способствует отказу от курения «здоровыми»

*Контакты/Contacts. E-mail: shevVI17@yandex.ru. Телефон: +7(472) 260-34-32

(бессимптомными) лицами, но, как известно, ХОБЛ может возникнуть и у некурящих людей при наличии других факторов риска. В связи с этим представляется весьма актуальным внедрение скрининговых тестов, ориентированных на всю популяцию.

По данным Всемирной Организации Здравоохранения основной причиной развития ХОБЛ является курение, в том числе и пассивное, причем эпидемиологические исследования подтверждают, что лишь 10% случаев ХОБЛ связаны исключительно с другими факторами риска. Доказано, что табакокурение (как активное, так и пассивное) вызывает увеличение чувствительности воздухоносных путей к различным поллютантам, являющимся факторами риска развития ХОБЛ и, как правило, у курящих пациентов клинические симптомы обструкции более выражены, что зачастую приводит к возникновению осложнений [17, 25].

Обращает на себя внимание факт, что, несмотря на то, что в настоящее время практически нет гендерных различий среди больных ХОБЛ, число курящих женщин и подростков растет, что, несомненно, приведет к увеличению темпа распространенности заболевания в ближайшие десятилетия [31].

Курение — единственный изменяемый фактор риска некоторых социально-значимых болезней, в том числе и ХОБЛ [6]. Причем целевыми группами в программах алгоритма управления риском, связанного с потреблением табака, должны стать не только курящие, но и их окружение, а также группы лиц, наиболее чувствительные к неблагоприятному воздействию табака.

Основу диагностики ХОБЛ составляет выявление клинических симптомов и подтверждение бронхиальной обструкции с помощью спирометрии, поскольку главным патофизиологическим критерием развития хронической бронхиальной обструкции является прогрессирующее ограничение воздушного потока [9].

Доказано, что выявление врачами амбулаторного звена ХОБЛ на начальных этапах ее развития с помощью спирометрии является наиболее эффективной стратегией для ранней диагностики и успешной терапии заболевания [3]. Однако данные о возможности использования исследования функции легких в качестве популяционного скрининга противоречивы.

Так, большинство исследователей настаивают на необходимости исследования функции легких у пациентов старше 40 лет с клиническими проявлениями бронхиальной обструкции [11, 34].

Saad N. et al. в своем исследовании предложили алгоритм ранней диагностики ХОБЛ (COPD Early Diagnosis — CED) для определения категории пациентов, которым показано проведение спирометрии: возраст старше 40 лет; индекс курения более 10 пачка-лет; наличие одного из характерных симптомов: дневной кашель с продукцией мокроты и без таковой, одышка при физической нагрузке, хрипы, частые инфекции дыхательных путей [40].

В то же время важно помнить, что многие люди, страдающие ХОБЛ, не обращаются к врачу по причине отсутствия клинических симптомов на начальных этапах заболевания. Поэтому в большинстве случаев диагностика ХОБЛ осуществляется на поздних стадиях болезни [31].

При проведении скрининговой спирометрии среди пациентов амбулаторной службы, предварительно отобранных врачами на основании клинических симптомов, частота выявления бронхообструктивного синдрома составляет 42,7%. При общем же скрининге на промышленном предприятии с наличием ингаляционных поллютантов — 3% [8], что еще раз подтверждает неэффективность исследования функции внешнего дыхания в качестве метода ранней диагностики ХОБЛ среди населения [18, 19]. Установлено, что пациенты с одинаковыми показателями $ОФВ_1$ могут иметь разные патологические изменения, например, выраженность эмфиземы [36].

Некоторые авторы подчеркивают, что спирометрия не является универсальным диагностическим методом: отражает лишь одну грань болезни и неинформативна в прогностическом плане, особенно в начальной стадии болезни. С учетом данных фактов актуален поиск более чувствительных показателей для оценки наличия и выраженности патологического процесса: местного и системного воспаления, бронхиальной обструкции, структурных изменений и удобных в использовании врачами амбулаторного звена для популяционного скрининга [35, 16].

В настоящее время для ранней диагностики ХОБЛ используются как ряд других инструментальных и лабораторных обследований, так и анамнестические опросники с возможностью комбинирования. В связи с тем, что впервые диагноз ХОБЛ устанавливается пациенту в основном на этапе первичной медико-санитарной помощи, наиболее реальным способом ранней скрининговой диагностики является получение данных с помощью анкет или вопросников, тестов, шкал и т.д., заполняемых самим пациентом или специально обученным персоналом.

Чаще используются специальные анкеты, ориентированные на основные симптомы ХОБЛ (такие как кашель, тяжесть одышки (The Baseline and Transition Dyspnoea Indices — BDI/TDI, Medical Research Council, BODE)), в популяционных исследованиях используют вопросники для определения качества жизни (такие как общий вопросник SF-36, вопросник для хронических респираторных заболеваний (Chronic Respiratory Disease Questionnaire — CRQ)); специфический для ХОБЛ респираторный вопросник клиники святого Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire — SGRQ), упрощенный респираторный вопросник Visual Simplified Respiratory Questionnaire (VSRQ).

В одном из крупных исследований представлены результаты использования Вопросника по оценке респираторного здоровья и Вопросника для дифференциального диагноза ХОБЛ. Было заполнено и проанализировано 12 496 анкет в 61 центре, расположенном в 7 федеральных округах Российской Федерации. Выявлено, что вопросники позволяют получать стандартизированную оценку общего риска ХОБЛ в баллах.

В популяционных скрининговых исследованиях они дают возможность выделить приоритетную группу пациентов для дальнейшего проведения спирометрического исследования и подтверждения диагноза ХОБЛ [5].

Описан способ прогнозирования развития хронической обструктивной болезни легких у лиц, не имеющих функциональных признаков бронхиальной обструкции. Данный метод включает определение функциональных спирометрических показателей, выявление специфических клинических симптомов и факторов риска. Выявленным признакам присваивают градации и числовые значения, на основании чего определяют прогностические коэффициенты.

Для курящих также предложен способ прогнозирования ХОБЛ. Определяют функциональные спирометрические показатели, а при отсутствии признаков бронхиальной обструкции, выявляют клинические симптомы и факторы риска из анамнеза жизни [33].

Афлятуровой С.Ф. с соавт. разработан способ прогнозирования развития ХОБЛ по иммунологическим параметрам [21]. Л.М. Камаловой с соавт. определено, что повышение уровня серотонина является критерием наличия повышенной воздушности легочной ткани и нарушений диффузионной способности легких, а также предложено использовать бодиплетизмографию и определение уровня серотонинемии в качестве диагностических маркеров раннего поражения бронхолегочной системы [14]. Предложенные методы безусловно позволяют оценить влияние факторов риска, наличие местного и системного воспаления, клинических симптомов, но требуют дорогостоящего оборудования, что снижает вероятность их использования при диагностике на этапе амбулаторного звена. Предупреждение увеличения числа больных и компетентная оценка динамики хронической обструктивной болезни легких возможны только при углубленном изучении всех звеньев патогенеза этого заболевания, а именно хронического системного воспаления, дисбаланса в системе протеолитических и антипротеолитических ферментов и оксидативного стресса.

Согласно определению, данному Глобальной инициативой по борьбе с хроническими легочными заболеваниями, главную роль в патогенетических изменениях при ХОБЛ играет хроническое воспаление дыхательных путей [9]. При ХОБЛ воспаление обусловлено воздействием поллютанта, прежде всего табачного дыма, на человека с наследственной предрасположенностью к его влиянию. Токсины, содержащиеся в табачном дыме способны инициировать и пролонгировать воспаление в дыхательных путях [30]. По современным данным, воспалительный ответ у генетически восприимчивых к влиянию табачного дыма курящих лиц имеет свои отличия и сохраняется даже после прекращения курения [43].

В последнее время интерес вызывает изучение в качестве возможных биологических маркеров медиаторов воспаления в дыхательных путях и крови больных ХОБЛ.

Большая часть научных работ по исследованию таких маркеров посвящена их поиску в сыворотке и плазме крови [45, 16]. В то же время в некоторых исследованиях показана эффективность методов измерения биомаркеров в выдыхаемом воздухе и конденсате выдыхаемого воздуха [42, 4].

На сегодняшний день биомаркерами, специфичными для воспаления, вызванного ХОБЛ, можно считать эластазу нейтрофилов, изомеры десмозина, интерлейкин-8, сурфактантный протеин Д и лейкотриен-В4 [7].

При ХОБЛ повышается количество нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов в центральных и периферических дыхательных путях, легочной паренхиме, также в воспалительный процесс вовлекаются и легочные сосуды. Медиаторы, вырабатывающиеся макрофагами, клетками эпителия дыхательных путей и альвеол интенсифицируют нейтрофильное воспаление. Важно отметить, что нейтрофилы, секретируя различные протеиназы, нарушают баланс в системе ферментов, обеспечивающих протеолиз и препятствующих ему [24]. Наиболее агрессивным медиатором, вызывающим деструкцию легочной паренхимы и гиперсекрецию слизи, считается эластаза. Нейтрофильная эластаза может выступать и как провоспалительный, и как противовоспалительный медиатор, а также является индуктором активности матриксных металлопротеиназ, которые выделяются в межклеточное пространство в неактивной форме [2].

Матриксные металлопротиназы наряду с нейтрофильной эластазой являются протеазами, участвующими в формировании патологических изменений в дыхательных путях при ХОБЛ. ММП-8, ММП-9 секретируются нейтрофилами, а ММП-1, 2, 3, 7, 9, 12-макрофагами [10].

Также большое значение среди основных компонентов патогенеза ХОБЛ придают окислительному стрессу. Оксиданты оказывают токсическое действие на всех уровнях организации легочной ткани вплоть до генетического материала, а также провоцируют регресс активности системы антипротеолитических ферментов, воздействуя единовременно с табачным дымом [24].

В последние годы большое внимание уделяется изучению роли химических элементов в этиологии, патогенезе и саногенезе ряда заболеваний внутренних органов. Известно, что изменения в содержании макро- и микроэлементов всегда находят отражение в состоянии здоровья человека [26]. Принимая во внимание важное значение нейтрофильной эластазы и ММП в патогенезе ХОБЛ, важно отметить, что и ММП, и эластаза из макрофагов (в отличие от других эластазы), относятся к цинксодержащим металлопротеиназам [22, 29].

По современным представлениям цинк в организме человека играет важную роль, так как является единственным незаменимым металлом, представленным в каждом классе ферментов. Анализ генома человека показывает, что цинк взаимодействует с не менее

1700 энзимов [44]. Идентифицированы общий и лабильный пулы цинка в плазме [37]. Почти весь цинк связан с высокомолекулярными соединениями плазмы. Обмениваемый пул цинка представляет собой 75-90% общего цинка плазмы, связанного с сывороточным альбумином. Необмениваемый цинк — это цинк, связанный с α2-макроглобулином (около 10-20%) и с ретинол-связывающим белком (около 2%). Остальная часть катионов цинка (лабильный цинк), вероятно, связана с низкомолекулярными соединениями — аминокислотами [32].

Цинк играет важную роль в иммунологических реакциях, участвует в росте и метаболизме костной ткани, обеспечивает развитие и функционирование органов чувств, дефициту цинка придается значение в эндокринологии, стоматологии и гастроэнтерологии.

Известно, что цинк обеспечивает целостность эндотелия и. возможно, является одним из факторов, обеспечивающих регуляцию артериального давления [38]. Кроме того, есть данные о корреляции дефицита цинка и показателей дислипидемии на фоне артериальной гипертензии [15]. Последние исследования показывают возможность использования цинк-зависимых эндопептидаз (матриксной металлопротеиназы-9 и ее тканевого ингибитора) в качестве биомаркеров нестабильности атеросклеротической бляшки у пациентов с каротидным атеросклерозом [23].

Определено, что недостаточность цинка также имеет большое значение в развитии хронического воспаления. Существует гипотеза о важной роли недостаточности в организме некоторых витаминов и микроэлементов у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких [20]. Цинк выполняет антиапоптическую функцию, защищая клетку от оксидативного стресса в качестве ко-фактора некоторых ферментов, в частности Zn-супероксиддисмутазы. Обнаружены Zn^{2+} каналы во внутренней оболочке ядерной мембраны, которые регулируют концентрацию Zn^{2+} в ядре и защиту ядерных факторов от повреждающего действия перекисного окисления липидов [20, 15]. Очевидно, что при дефиците микроэлемента степень защиты клетки от оксидативного стресса будет регрессировать.

Известно также, что дефицит цинка ведет к расстройству фагоцитоза, Т-опосредованных клеточных реакций. Изучен иммунопатогенез ХОБЛ [15] и хронического бронхита [24] в условиях естественного дефицита цинка и выявлено, что у больных в цинк-дефицитном регионе усугубляются иммунные нарушения и появляются новые признаки иммунопатологии.

По мнению А.Г. Чучалина, врачебное сообщество должно «развернуться» в сторону более ранней диагностики ХОБЛ. Учитывая огромную протяженность территории России, необходимо проведение крупномасштабных популяционных скрининговых исследований в различных регионах для преодоления проблем гиподиагностики в первичном звене здравоохранения. Ущерб, наносимый здоровью населения страны ХОБЛ, требует от исследователей разработки, внедрения и научного обоснования возможности применения скрининговых методов диагностики ХОБЛ для широкого круга населения.

Очевидно, что появление или изменение концентрации в крови веществ, участвующих в каскаде патогенетических реакций гораздо раньше отразит наличие и степень активности воспалительного процесса в дыхательных путях, чем значимое изменение функции внешнего дыхания. Именно поэтому для решения поставленной задачи очень важно определить биомаркеры, которые можно эффективно использовать для оценки активности воспаления у людей из групп риска и пациентов с ХОБЛ и которые будут иметь преимущества перед другими методами определения прогрессирования болезни. Определенный интерес представляет исследование биомаркеров у людей с различным статусом курения (некурящие, курящие в настоящее время и бывшие курильщики), курильщиков с нормальными показателями функцией внешнего дыхания, и больных ХОБЛ с разными стадиями заболевания.

Ⓐ

Список литературы/ Reference:

1. Авдеев С.Н. Выбор оптимальной терапии при ранних стадиях хронической обструктивной болезни легких. Справочник поликлинического врача. 2009; 11: 27-31.
   Avdeev S.N. Selection of the optimal therapy for early-stage chronic obstructive pulmonary disease. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha [*Handbook of outpatient physician*]*. 2009; 11: 27-31. (in Russian)
2. Аверьянов А.В. Роль нейтрофильной эластазы в патогенезе хронической обструктивной болезни легких. Цитокины и воспаление. 2007; 4: 3-8.
   Aver'yanov A.V. The role of neutrophil elastase in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Tsitokiny i vospalenie [Cytokines and inflammation]. 2007; 6(4): 3-8. (in Russian)
3. Айсанов З.Р., Черняк А.В., Калманова Е.Н. Спирометрия в диагностике и оценке терапии хронической обструктивной болезни легких в общеврачебной практике. Пульмонология. 2014; 5: 101-110.
   Aysanov Z.R., Chernyak A.V., Kalmanova E.N. Spirometry for diagnosis and therapeutic efficacy evaluation in chronic obstructive pulmonary disease in primary care. Pul'monologiya [Pulmonology]. 2014; 5: 101-110. (in Russian)
4. Анаев Э.Х., Анохина Т.Н., Кушаева М.Э.,Чучалин А.Г. Неинвазивные биомаркеры Хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2013; 3: 97-104.
   Anaev E.Kh., Anokhina T.N., Kushaeva M.E.,Chuchalin A.G. Non-invasive biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease. Pul'monologiya [Pulmonology]. 2013; 3: 97-104. (in Russian)
5. Астафьева Н.Г., Кобзев Д.Ю., Наумова О.С., Хмелькова О.С. Эффективность и валидность русскоязычного Вопросника по оценке респираторного здоровья и Вопросника для дифференциального диагноза ХОБЛ при выявлении пациентов с хроническом обструктивной болезнью легких. Практическая пульмонология. 2012; 44(1): 45-50.
   Astaf'eva N.G., Kobzev D.Yu., Naumova O.S., Khmel'kova O.S. The effectiveness and validity of the Russian-language questionnaire to assess respiratory health questionnaire and for the differential diagnosis of COPD in identifying patients with chronic obstructive pulmonary disease. Prakticheskaya pul'monologiya [Practical pulmonology]. 2012; 44(1): 45-50. (in Russian)

6. Бойцов С.А. Оказание медицинской помощи по профилактике и отказу от курения. Методические рекомендации. Москва. 2012. 39 с.
Boytsov S.A. Okazanie meditsinskoy pomoshchi po profilaktike i otkazu ot kureniya. [Providing medical care for the prevention and cessation of Smoking]. Moskva, 2012, p. 39. (in Russian)
7. Верткин А.Л., Скотников А.С., Губжокова О.М. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического системного воспаления и клинико-фармакологические ниши рофлумиласта. Лечащий врач. 2013; 11: 85-88.
Vertkin A.L., Skotnikov A.S., Gubzhokova O.M. Comorbidity in patients with the chronic obstructive pulmonary disease: the role of chronic systemic inflammation and clinical pharmacological niches of roflumilast. Lechashchiy vrach [Treating doctor]. 2013; 11: 85-88. (in Russian)
8. Влияние протоколов (стандартов) на качество оказания помощи больным ХОБЛ и результаты скрининга больных с бронхообструктивным синдромом в республике Татарстан. Автореферат дис. на соискание ученой степени к.м.н. Юнусовой М.А. Самара. 2009.
Yunusova M.A. Vliyanie protokolov (standartov) na kachestvo okazaniya pomoshchi bol'nym KhOBL i rezul'taty skrininga bol'nykh s bronkhoobstruktivnym sindromom v respublike Tatarstan. The author's abstract dis.kand. med.nauk [The impact of the protocols (standards) on quality of care for patients with COPD and screening results of patients with bronchial-obstructive syndrome in the Republic of Tatarstan. Ph. D. Tesis] Samara, 2009,15 p. (in Russian).
9. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014г.). Белевский А.С. (ред.). М., 2015. 92 с.
Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2014).
10. Гноевых В.В., Генинг Т.П., Портнова Ю.А. и др Матриксные металлопротеиназы и клинико-функциональный статус курильщиков с персистирующей бронхиальной астмой. Терапевтический архив. 2014; 86(8): 29-34.
Gnoevykh V.V., Gening T.P., Portnova Yu.A Matrix metalloproteinases and clinical and functional status of smokers with persistent asthma. Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic archive]. 2014; 86(8): 29-34. (in Russian)
11. Журавская Н.С., Шакирова О.В., Мисюра О.А., Брыткина А.И., Коваленко Д.И. Эффективность процедуры скрининга хронической обструктивной болезни легких среди работающего населения города Владивостока. Бюллетень. 2009; 32: 21-24.
Zhuravskaya N.S., Shakirova O.V., Misyura O.A., Brytkina A.I., Kovalenko D.I. Effectivity of chronic obstructive pulmonary disease screening procedure among working population of Vladivostok. Byulleten' [Newsletter]. 2009; 32: 21-24. (in Russian)
12. Зыков К.А., Соколов Е.И. Новая классификация хронической обструктивной болезни легких: новые возможности или новые проблемы? CONSILIUM MEDICUM. 2013; 15(5): 42-47.
Zykov K.A., Sokolov E.I. The new classification of chronic obstructive pulmonary disease: new opportunities or new challenges? CONSILIUM MEDICUM. 2013; 15 (5): 42-47. (in Russian)
13. Иммунологические и иммуногенетические факторы развития хронической обструктивной болезни легких в условиях естественного дефицита цинка. Автореферат. дис. на соискание ученой степени к.м.н Ухтеровой Н.Д. Саранск, 2010.
Ukhterova N.D Immunologicheskie i immunogeneticheskie faktory razvitiya khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh v usloviyakh estestvennogo defitsita tsinka. The author's abstract dis.kand.med.nauk [Immunological and immunogenetic factors in the development of chronic obstructive lung disease in terms of natural zinc deficiency. Ph. D. Tesis]. Saransk, 2010, 23 p.(in Russian)
14. Камалова Л.М., Лисовская Т.В., Медведева С.Ю. Клинико-морфологическая характеристика энтероэндокринной системы у больных хроническим обструктивным бронхитом Пульмонология. 2014; 2: 50-54.
Kamalova L.M., Lisovskaya T.V., Medvedeva S.Yu. Clinical and morphological features of enteroendocrine system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Pul'monologiya [Pulmonology]. 2014; 2: 50-54. (in Russian)
15. Котова Ю.А., Зуйкова А.А., Пашков А.Н. Изменение концентрации катионов цинка в сыворотке крови у пациентов с дислипидемией на фоне гипертонической болезни. Врач-аспирант. 2015; 5.1(72): 184-188.
Kotova Yu.A., Zuykova A.A., Pashkov A.N. Changing zinc cations concentration in the serum of patients with dyslipidemia essential hypertension. Vrach-aspirant [Doctor -graduate student] 2015; 5.1 (72): 184-188. (in Russian)
16. Лещенко И.В., Баранова И.И. Биомаркеры воспаления при хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2012; 2: 108-117.
Leshchenko I.V., Baranova I.I. Inflammatory biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. Pul'monologiya [Pulmonology]. 2012; 2: 108-117 (in Russian)
17. Маколкин В. И., Овчаренко С.И., Сулимов В.А. Внутренние болезни. Москва: ГЭОТАР-медиа, 2012. 768 с.
Makolkin V. I., Ovcharenko S.I., Sulimov V.A. Vnutrennie bolezni [Internal medicine]. Moscow, GEOTAR-media Publ., 2012. 768 p. (in Russian)
18. Низовцева О. А. Проблемы в лечении ХОБЛ и возможности их устранения. Трудный пациент. 2014; 4: 39-43.
Nizovtseva O. A. Problems in the treatment of COPD and their possible removal, Trudnyy patsient [Difficult patient]. 2014; 4: 39-43 (in Russian).
19. Оганов Р.Г. Хальфина Р.А. Руководство по медицинской профилактике. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 452с.
Oganov R.G. Khal'fina R.A. Rukovodstvo po meditsinskoy profilaktike [A guide for health prevention]. Moscow, GEOTAR-media Publ.,2012. 452 p. (in Russian)
20. Осипова Л.С., Юрчук Ж.Н., Бурба А.П., Цыганюк Л.М. Особенности нарушения иммунологической реактивности при хронических неспецифических заболеваниях легких. Сучасна лабораторна діагностика. 2013; 7(103): 17-22.
Osipova L.S., Yurchuk Zh.N., Burba A.P., Tsyganyuk L.M. Features violations of immunological reactivity in chronic non-specific lung diseases.. Cuchasna laboratorna diagnostika [Modern laboratory diagnostics] 2013; 7(103): 17-22. (in Russian)
21. Особенности иммунопатогенеза и клинико-иммунологической диагностики хронической обструктивной болезни легких. Автореферат дис. на соискание ученой степени к.м.н Афлятуновой С.Ф. Уфа, 2011.
Aflyatunova S.F. Osobennosti immunopatogeneza i kliniko-immunologicheskoy diagnostiki khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh. The author's abstract dis.kand. med.nauk [Features of the immunopathogenesis and the clinical and immunological diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. Ph. D. Tesis] Ufa, 2011, 24 p. (in Russian)
22. Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В., Фастова И.А.. Матриксные маталлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор). Вестник новых медицинских технологий .2011; 18(2): 86-89.
Rogova L.N., Shesternina N.V., Zamechnik T.V., Fastova I.A. Matrix metalloproteinases and their role in physiological and pathological processes (Review). Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy [Bulletin of new medical technologies]. 2011; 18(2): 86-89 (in Russian).
23. Розыходжаева Г.А., Усманова З. А. Взаимосвязь цинк-зависимых биомаркеров нестабильности атеросклеротической бляшки (ММП-9, ТИМП-1) и цинка у пациентов с каротидным атеросклерозом. Проблемы современной науки и образования. 2015; 2(32): 97-103.

Rozykhodzhaeva G.A., Usmanova Z. A. Interconnection zinc-dependent plaque instability biomarkers (MMP-9, TIMP-1) and zinc in patients with carotid atherosclerosis. Problemy sovremennoy nauki i obrazovaniya [Problems of modern science and education]. 2015; 2 (32): 97-103 (in Russian).

24. Роль дефицита цинка в иммунопатогенезе хронического бронхита. Автореферат дис. на соискание ученой степени к.м.н. Геранюшкиной Е.И. Саранск, 2005.
Geranyushkina E.I. Rol' defitsita tsinka v immunopatogeneze khronicheskogo bronkhita. The author's abstract dis.kand. med.nauk. [The role of zinc deficiency in the immunopathogenesis of chronic bronchitis Ph. D. Tesis]. Saransk 2005, 16 p. (in Russian)
25. Синцова С.В., Чичерина Е.Н. Табакокурение — эпидемия XXI века. Туберкулез и болезни легких. 2011; 3: 8-11.
Sintsova S.V., Chicherina E.N. Tobacco — epidemic of the XXI century. Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and lung disease]. 2011; 3: 8-11 (in Russian).
26. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. Москва, ОНИКС 21 век, издательство Мир, 2004. 272 с.
Skal'nyy A.V., Rudakov I.A. Bioelementy v meditsine [Bioelements in medicine]. Moscow, Mir Publ., 2004, 272 p. (in Russian).
27. Сметнева Н.С., Викентьев В.В., Завьялова С.А. Роль воспалительных факторов в развитии сердечно — сосудистой патологии при хронической обструктивной болезни легких. Фундаментальные исследования, 2013; 3(1): 162-165.
Smetneva N.S., Vikent'ev V.V., Zav'yalova S.A.Role of inflammatory factors in the development of cardiovascular pathology in chronic obstructive pulmonary disease. Fundamental'nye issledovaniya [Fundamental research]. 2013; 3(1): 162-165 (in Russian).
28. Стародубов В.И., Леонов С.А., Вайсман Д.Ш. Анализ основных тенденций изменения заболеваемости населения хроническими обструктивными болезнями легких и бронхоэктатической болезнью в Российской Федерации в 2005-2012 годах. Медицина. 2013; 4: 1-3.
Starodubov V.I., Leonov S.A., Vaysman D.Sh. Analysis of the main trends in morbidity from chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis in the Russian Federation in 2005-2012 years. Meditsina [Medicine]. 2013; 4: 1-3 (in Russian).
29. Цветкова О.А., Абидов А.М. Роль макрофагов и цитокинов в формировании воспаления и прогрессировании хронической обструктивной болезни легких. Российские медицинские вести. 2010; 3: 21-25.
Tsvetkova O.A., Abidov A.M. The role of macrophages in the formation of cytokines and inflammation and the progression of chronic obstructive pulmonary disease. Rossiyskie meditsinskie vesti [Russian medical news]. 2010; 3: 21-25 (in Russian).
30. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Воспаление при хронической обструктивной болезни легких: молекулярные основы патогенеза Consilium medicinum. 2011; 5 (1): 9-14.
Chernyaev A.L., Samsonova M.V. The inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: the molecular basis of pathogenesis. Consilium medicinum. 2011; 5(1): 9-14 (in Russian).
31. Чучалин А.Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Москва. 2014. 41 с.
Chuchalin A.G. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of chronic obstructive lung disease]. Moskva. 2014, 41 p. (in Russian).
32. Шейбак В. М. Транспортная функция сывороточного альбумина: цинк и жирные кислоты. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2015; 14(2): 16-22.
Sheybak V. M. Transportation function of serum albumin, zinc and fatty acids. Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta [Bulletin of Vitebsk state medical University]. 2015; 14(2): 16-22 (in Russian).
33. Эпидемиологическая характеристика табакокурения и хронической обструктивной болезни легких в городе Братске. Автореферат дис. на соискание ученой степени к.м.н Гримайловой Е.В. Иркутск, 2007.
Grimaylova E.V. Epidemiologicheskaya kharakteristika tabakokureniya i khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh v gorode Bratske. The author's abstract dis.kand.med.nauk [Epidemiological characteristics of Smoking and chronic obstructive lung disease in Bratsk. Ph. D. Tesis] Irkutsk, 2007, 24 p. (in Russian)
34. Эпидемиология хронической обструктивной болезни легких и эффективность программы легочной реабилитации в промышленном городе Свердловской области. Автореферат дис.на соискание ученой степени к.м.н. Василенко Л.В. Самара, 2010.
Vasilenko L.V. Epidemiologiya khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh i effektivnost' programmy legochnoy reabilitatsii v promyshlennom gorode Sverdlovskoy oblasti. The author's abstract dis.kand.med.nauk [Epidemiology of chronic obstructive lung disease and the effectiveness of pulmonary rehabilitation programmes in the industrial city of Sverdlovsk region. Ph. D. Tesis] Samara, 2010. 28 p.(in Russian)
35. Agusti A., Sobradillo P., Celli B. Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease: from phenotypes and biomarkers to scale free networks, systems biology, and medicine. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2011; 183: 1129-1137.
36. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. European Respiratory Journal 2009; 33: 1165-1185.
37. Kelly E. et al. Redistribution of labile plasma zinc during mild surgical stress in the rat. Translation Research. 2011; 157(3): 139-149.
38. Kim J. Dietary zinc intake is inversely associated with systolic blood pressure in young obese women. Nutrition Research and Practice. 2013; 7(5): 380-384.
39. Patel A.R.C., Hurst J.R. Wedzicha J.A. The potential value of biomarkers in diagnosis and staging of COPD and exacerbations. Seminars in respiratory and critical care medicine. 2010; 31 (3): 267-275.
40. Saad N., Sedeno M., Metz K., Bourbeau J. Early COPD diagnosis in family medicine practice: How to implement spirometry? International Journal of Family Medicine. 2014; 3: 962901.
41. Saunders W.B., Bayless K.J., Davis G.E. MMP-1 activation by serine proteases and MMP-10 induces human capillary tubular network collapse and regression in 3D collagen matrices. Journal of cell Sciense. 2005; 118(10); 2325–2340.
42. Taylor D.R. Using biomarkers in the assessment of airways disease. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2011; 128(5): 927–934.
43. Rogers T.J., Criner G.J.. Smoking and Lung Inflammation. Basic, Pre-clinical and Clinical Research Advanses. Springer-Verlag New York Inc., 2013. 220 p.
44. Torshin I.Yu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. In «Bioinformatics in the Post-Genomic Era» series. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2009.
45. Woodruff P.G. Novel outcomes and end points: biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease clinical trials. Proceedings of the Americans Thoracic Society Journal. 2011; 8: 350–355.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/ The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Статья получена/article received 18.03.2016 г.

УДК 616.34-008-071.1

А.Е. Шкляев*, Ю.В. Горбунов

ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России»,
кафедра факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, г. Ижевск, Россия

ПРИМЕНЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОГО И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ОПРОСНИКОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ КИШЕЧНИКА

A.E. Shklyaev*, Y.V. Gorbunov

Izhevsk state medical Academy Ministry of health of Russia, Department of faculty therapy with the courses of endocrinology and hematology, Izhevsk, Russia

THE USE OF SPECIFIC AND NON-SPECIFIC QUESTIONNAIRES TO ASSESS QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH FUNCTIONAL DISORDERS OF INTESTINE

Резюме

Цель: сравнительная оценка качества жизни пациентов с СРК в процессе лечения с использованием специфического и неспецифического опросников. **Материалы и методы:** проведено динамическое исследование качества жизни 40 пациентов СРК с помощью опросников GSRS и SF-36. **Результаты:** отмечено уменьшение выраженности синдромов по всем 6 шкалам опросника GSRS, причем через 1 — 3 недели лечения динамика приобретала статистически достоверный характер, а общий балл достоверно улучшался уже через 1 неделю терапии. Положительная динамика была получена по двум шкалам опросника SF-36 (социальное функционирование и эмоциональное функционирование), а также по физическому и психологическому компонентам здоровья. **Выводы:** показаны высокая чувствительность специфического опросника GSRS и диагностическая значимость неспецифического опросника SF-36 у больных СРК, отмечена необходимость их совместного применения.

Ключевые слова: *качество жизни; синдром раздраженного кишечника.*

Abstract

Objective: comparative assessment of the quality of life of IBS patients in the treatment process with the use of specific and non-specific questionnaires. **Materials and methods:** a dynamic study of quality of life in 40 patients of IBS with the use of questionnaires GSRS and SF-36. **Results:** marked decrease in the severity of syndromes on all 6 scales of the questionnaire GSRS, and after 1 to 3 weeks of treatment dynamics was gained statistically significant, and total score improved significantly already after 1 week of therapy. Positive dynamics was obtained on the two scales of the questionnaire SF-36 (social functioning, and emotional functioning), as well as physical and psychological components of health. **Conclusions:** the high sensitivity of specific questionnaire GSRS and diagnostic significance of nonspecific SF-36 questionnaire in patients with IBS, the necessity to combine them.

Key words: *quality of life; irritable bowel syndrome.*

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-4-53-57

СРК — синдром раздраженного кишечника

Одним из наиболее важных направлений современной медицины являются исследования в области качества жизни. Анализ качества жизни позволяет определить субъективное восприятие болезни пациентом, он также важен для решения многих вопросов, возникающих в процессе лечения [2]. В ряде

*Контакты/Contacts. E-mail: shklyaevaleksey@gmail.com. Телефон: +7(341) 291-82-97

исследований убедительно продемонстрировано, что качество жизни пациентов с функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта зачастую оказывается ниже, чем при тяжелой соматической патологии [8, 9, 11]. У больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК) по мере нарастания выраженности психологических расстройств показано закономерное ухудшение качества жизни [10].

Технология оценки качества жизни связана с непосредственным участием самого больного, которому предлагается заполнить специально разработанные анкеты или опросники. Разработаны общие (неспецифические) опросники, направленные на оценку здоровья в целом, независимо от патологии, и специальные (специфические), которые нацелены на отдельные системы органов или заболевания. Преимущество общих опросников заключается в возможности их использования при различных нозологиях, в разных возрастных и этнических группах с возможностью дальнейшего сопоставления полученных результатов. Сфокусированность специфических опросников на конкретные системы органов и нозологические единицы повышает их чувствительность и позволяет отследить изменения качества жизни пациента за относительно короткий промежуток времени, давая возможность оценить эффективность проводимой терапии. Для сбора объективных данных по всем сферам жизнедеятельности и адекватной оценки изменения качества жизни в зависимости от эффективности конкретного метода лечения рекомендуется одновременное использование двух опросников — общего и специального [1]. В гастроэнтерологической практике наиболее часто используются неспецифический SF-36 и специфический GSRS [2]. Однако, в большинстве исследований применяют либо специфический, либо неспецифический опросники, не проводя сопоставлений между ними.

Цель исследования: сравнительная оценка качества жизни пациентов с СРК в процессе лечения с использованием специфического и неспецифического опросников.

Материалы и методы

Обследовано и пролечено 40 человек (9 мужчин и 31 женщина), страдающих синдромом раздраженного кишечника. Диагноз верифицировался в соответствии с «Римскими критериями III». Все пациенты получали одинаковую фармакотерапию (без включения психотропных препаратов) в течение 25 дней.

Оценка выраженности клинических синдромов проводилась по специфическому опроснику GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), который используется для характеристики патологии от верхних отделов пищеварительного тракта до кишечника. Он состоит из 15 пунктов, преобразуемых в 6 шкал отдельных синдромов: абдоминальный болевой, рефлюкс-синдром, диспепсический, диарейный, синдром запоров и общий балл. Выраженность клинических проявлений каждого синдрома определяется в баллах от 1 до 7, где 1 — отсутствие симптомов, 7 — очень сильно беспокоящие симптомы. Русскоязычная версия опросника (Межнациональный Центр исследований качества жизни, Санкт-Петербург, 1998) признана надежной, валидной и чувствительной, рекомендована для проведения популяционных исследований качества жизни в гастроэнтерологии у жителей России [7]. Оценка качества жизни по опроснику GSRS в обследованной группе проводилась четырехкратно: исходно (до лечения), а также через 7, 14 и 21 день от начала проводимой терапии.

Для оценки составляющих здоровья, которые не являются специфичными для возрастных групп, определенных заболеваний или программ лечения (оценка общего здоровья) использовался опросник SF-36. Его русскоязычная версия (Межнациональный Центр исследований качества жизни, Санкт-Петербург, 1998) обладает надежными психометрическими свойствами и является приемлемой для проведения популяционных исследований качества жизни в России. Опросник содержит 36 пунктов, которые сгруппированы в восемь шкал. Показатели каждой шкалы варьируют от 0 до 100, где 100 представляет полное здоровье. Все шкалы формируют два основных компонента здоровья: физический и психологический. Использование опросника SF-36 широко распространено при различной патологии внутренних органов: артериальной гипертензии, бронхиальной астме, ревматоидном артрите, ожирении, недифференцированной дисплазии соединительной ткани [3, 4, 5, 6]. С учетом меньшей специфичности и апробированной другими исследователями кратностью оценка качества жизни по опроснику SF-36 в обследованной группе проводилась дважды: исходно (до лечения) и через 21 день от начала проводимой терапии [2].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с определением средних величин (M), ошибки репрезентативности (±m) и коэффициента Стьюдента (t).

Проведение исследования одобрено Комитетом по биомедицинской этике ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России» (протокол № 436 от 28.04.2015 г.), пациенты подписывали информированное согласие на включение в исследование.

Результаты и обсуждение

Возраст обследованных пациентов составил от 21 до 51 года (средний возраст — 24,73±2,15 года). При первичной диагностике СРК у большинства пациентов в клинической картине заболевания преобладал абдоминальный болевой синдром на фоне нарушений частоты стула, консистенции кала и метеоризма, что в полной мере соответствовало «Римским критериям III». На локализацию боли в мезогастрии указывали 20 обследованных (50%), 16 (40%) — внизу живота, 3 (7,5%) отмечали боли в правом и левом фланках. Облегчение боли после дефекации наблюдалось у 26 человек (65,0%).

Связь начала заболевания со стрессом прослеживалась у 23 обследованных больных СРК (57,5%), 11 (27,5%) отмечали появление симптомов после перенесенного инфекционного заболевания и приема антибиотиков, у 7 (17,5%) возникали ухудшения после погрешностей в диете, употребления алкоголя и на фоне физической нагрузки. Продолжительность болезни составила в среднем 4,23±2,15 лет, варьируя от 1 года до 12 лет. По формам СРК пациенты распределились следующим образом: у 22 пациентов (55,0%) преобладали запоры, у 18 (45,0%) — диарея.

У обследованных имелась следующая сопутствующая патология: функциональные расстройства желудка и желчевыводящих путей (12 человек), бронхиальная астма вне обострения (1), артериальная гипертензия (2), хронический фарингит вне обострения (2), пролапс митрального клапана (3).

В процессе лечения у всех обследованных больных наблюдалась положительная динамика клинической картины по данным анамнеза и объективного исследования. Анализ специфических результатов лечения проводился по синдромам, выделенным в опроснике GSRS (табл. 1).

Абдоминальный болевой синдром является ведущим в клинике большинства заболеваний желудочно-кишечного тракта. Исходно он имелся у всех обследованных пациентов с СРК. В процессе лечения отмечено уменьшение интенсивности боли, причем через 2 недели от начала лечения положительная динамика болевого синдрома приобретала статистически достоверный характер. Темп уменьшения выраженности боли сохранялся и далее на фоне продолжающейся терапии.

Рефлюкс-синдром в пищеварительной системе в основном захватывает верхние отделы желудочно-кишечного тракта. Вопросы, направленные на его оценку, включали выявление изжоги, отрыжки и тошноты у обследованных пациентов. Уменьшение выраженности рефлюкс-синдрома принимало достоверный характер через 2 недели от начала терапии и продолжалось на протяжении всего курса лечения. Положительная динамика данного синдрома, очевидно, связана с воздействием проводимой терапии на общие для верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта механизмы моторных нарушений.

Исследование диарейного синдрома у пациентов включало в себя вопросы, направленные на выявление учащения стула, неоформленности кала и потребности безотлагательно опорожнить кишечник. На протяжении всего курса лечения у пациентов с СРК наблюдалась положительная динамика диарейного синдрома, причем через 2 недели от начала терапии и далее изменения были статистически значимыми. Купирование данного синдрома, безусловно, вносит существенный вклад в улучшение качества жизни больных, страдающих СРК с поносами.

С целью исследования диспепсического синдрома в опросник GSRS включены вопросы, уточняющие наличие урчания, вздутия, отрыжки воздухом, отхождения газов через кишечник. Составляющие данного синдрома претерпели наиболее раннюю достоверную положительную динамику среди всех оцениваемых патологических признаков. Уже через 1 неделю от начала проводимого лечения отмечалось статистически значимое уменьшение их выраженности, которое продолжалось на протяжении всего

Таблица 1. *Динамика показателей опросника GSRS у обследованных (M±m)*
Table 1. *Dynamics of indicators GSRS questionnaire the examinees*

Синдромы/ Syndromes	Периоды обследования/Survey periods			
	Исходно/ Initially	Через 1 нед./ After 1 week	Через 2 нед./ After 2 week	Через 3 нед./ After 3 week
Абдоминальная боль	3,12±0,15	2,71±0,17	2,03±0,13*	1,75±0,09*
Рефлюкс-синдром	1,99±0,11	1,76±0,09	1,51±0,08*	1,38±0,08*
Диарейный синдром	1,91±0,13	1,71±0,10	1,52±0,10*	1,21±0,10*
Диспепсический синдром	2,68±0,09	2,26±0,10*	1,94±0,09*	1,70±0,09*
Синдром запоров	2,22±0,12	2,30±0,12	1,92±0,09	1,57±0,09*
Общий балл	11,92±0,10	10,80±0,09*	8,92±0,10*	7,61±0,08*

Примечание: * — достоверность различий с исходным уровнем.

Таблица 2. *Динамика показателей опросника SF-36 у обследованных (M±m)*
Table 2. *Dynamics of indicators of the SF-36 questionnaire in the examined (M± m)*

Показатели/ Indicators	Период исследования/ Period of study	
	До лечения/ Before treatment	После лечения/ After treatment
Физическое функционирование	88,62±2,12	90,04±2,16
Ролевое функционирование	65,13±2,68	71,93±2,75
Интенсивность боли	69,93±3,41	74,31±3,49
Общее состояние здоровья	59,14±3,82	61,18±3,27
Жизненная активность	47,53±2,15	51,35±1,92
Социальное функционирование	57,65±3,23	71,14±3,00*
Эмоциональное функционирование	34,52±2,71	46,18±2,81*
Психологическое здоровье	48,82±3,13	52,76±3,52
Физический компонент здоровья	50,81±0,59	53,11±0,61*
Психологический компонент здоровья	32,87±1,19	36,79±1,13*

Примечание: * — достоверность различий с исходным уровнем.

курса терапии. Очевидно, столь выраженная динамика диспепсического синдрома на фоне эффективного лечения отражает как его значимость для пациентов с СРК, так и достаточно высокую специфическую чувствительность использованного опросника.

В синдром запоров в рамках использованного опросника включались вопросы, направленные на выявление запоров, жесткого кала, ощущения неполного опорожнения кишечника. Следует отметить, что часть пациентов из исходно имевших симптомы запоров указывали на их усиление на второй неделе лечения, однако данная динамика была недостоверной, и в последующем наблюдалось уменьшение выраженности симптомов, а через 3 недели от начала терапии, которая не изменялась, приобрело достоверный характер.

Динамика общего балла опросника GSRS у обследованных больных СРК была однонаправлено положительной и имела достоверный характер уже через 1 неделю от начала лечения. Столь ранняя достоверная динамика общего балла связана с достаточно высокой специфичностью его компонентов, отражающих влияние основных клинических проявлений СРК на качество жизни пациентов. Максимальные по величине благоприятные изменения общего балла произошли после 2 недели терапии, свидетельствуя об адекватности лечебного воздействия на пациентов обследованной группы и подтверждая специфичность опросника GSRS для патологии желудочно-кишечного тракта.

Оценка качества жизни по опроснику SF-36 проводилась дважды: исходно и по окончанию курса лечения пациентов с СРК (табл. 2). Анализ полученных результатов демонстрирует достоверную положительную динамику по двум шкалам (социальное функционирование и эмоциональное функционирование), а также по физическому и психологическому компонентам здоровья.

Увеличение показателя эмоционального функционирования отражает уменьшение негативного влияния эмоционального состояния пациентов с СРК на их повседневную деятельность, что ведет к улучшению взаимоотношений с друзьями, родственниками, коллегами по работе и с другими коллективами (увеличение показателя социального функционирования) и вполне вписывается в биопсихосоциальную концепцию развития СРК. По остальным шкалам опросника SF-36 (физическое функционирование, ролевое функционирование, интенсивность боли, общее состояние здоровья, жизненная активность, психологическое здоровье) и физическому компоненту здоровья отмечена тенденция к улучшению показателей, не достигающая уровня достоверности.

Динамика исследованных показателей подтверждает улучшение качества жизни пациентов с СРК, получавших курсовую терапию. Особенно важным представляется позитивное изменение восприятия болезни (по шкалам социального и эмоционального функционирования опросника SF-36), что достоверно увеличивает психологический компонент здоровья. Произошедшее улучшение качества жизни, безусловно, связано с эффективным купированием гастроэнтерологических проявлений СРК (по данным опросника GSRS) в процессе лечения.

Выводы:

1. При оценке качества жизни пациентов с СРК в процессе лечения специфический опросник GSRS демонстрирует более достоверную динамику оцениваемых показателей, чем неспецифический опросник SF-36.

2. Использование неспецифического опросника SF-36 для оценки качества жизни пациентов с СРК в процессе лечения позволяет уточнить динамику интегральных показателей здоровья, которые отсутствуют в специфическом опроснике GSRS.

3. Для оценки качества жизни больных СРК рекомендуется сочетанное применение специфического (GSRS) и неспецифического (SF-36) опросников, которые могут служить дополнительными критериями эффективности лечения.

Ⓐ

Список литературы/ Reference:

1. Афанасьева Е.В. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем. Качественная клиническая практика. 2010; 1: 36-38.
   Afanasyeva E.V. The evaluation of life quality associated with health. Qualitative clinical practice. 2010; 1: 36-38.
2. Барышникова Н., Белоусова Л., Петренко В. и др. Оценка качества жизни гастроэнтерологических больных. Врач. 2013; 7: 62-65.
   Baryshnikova N., Belousova L., Petrenko V. et al. Assessment of quality of life in gastroenterology patients. 2013; 7: 62-65.
3. Бердникова Л.В., Добротина И.С., Боровков Н.Н. Влияние артериальной гипертензии на качество жизни больных бронхиальной астмой. Архивъ внутренней медицины. 2012; 2(4): 71-75.
   Berdnikova L.V., Dobrotina I.S., Borovkov N.N. The influence of hypertension on quality of life of patients with bronchial asthma. Archives of internal medicine. 2012; 2(4): 71-75.
4. Гульнева М.Ю., Носков С.М., Носкова Т.С. и др. Качество жизни и микробиоценоз кишечника больных ревматоидным артритом. Архивъ внутренней медицины. 2014; 4(18): 17-20.
   Gulneva M.Y., Noskov S.M., Noskova T.S. et al. The quality of life and the microbiocenosis of patients with rheumatoid arthritis. Archives of internal medicine. 2014; 4 (18): 17-20.
5. Каратаева О.В., Панова Е.И., Цыпленкова Н.С. и др. Влияние ожирения на качество жизни у мужчин трудоспособного возраста с артериальной гипертензией. Архивъ внутренней медицины. 2015; 1(21): 41-45.
   Karatayeva O.V., Panova E.I., Tsyplenkova N.S. et al. The impact of obesity on quality of life among men of able-bodied age with arterial hypertension. Archives of internal medicine. 2015; 1 (21): 41-45.
6. Кононова Н.Ю., Иванова И.Л., Чернышова Т.Е. Анализ показателей качества жизни у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Архивъ внутренней медицины. 2015; 3(23): 23-25.
   Kononova N.Yu., Ivanova I.L., Chernyshova T.E. Analysis of the quality of life in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia. Archives of internal medicine. 2015; 3 (23): 23-25.
7. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Спб.: Нева, 2002; 298 с.
   Novik A.A., Ionova T.I. Guide to the study of quality of life in medicine. SPb.: Neva, 2002; 298 p.
8. Andrews E.B. et al. Prevalence and Demographics of Irritable Bowel Syndrome: Results from a Large Web-Based Survey. Al. Pharmacol. Ther. 2005; 22 (10): 935–942.
9. Brandt L.N. et al. American College of Gastroenterology Functional Gastrointestinal Disorders Task Force. An Evidence Based Approach to the Management of Chronic Constipation in North America. Am. J. Gastroenterol. 2005; 100: 1–21.
10. Coffin B. et al. Relationship between severity of symptoms and quality of life in 858 patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterol. Clin. Biol. 2004; 28 (1): 11-15.
11. Fink P., Rosendal M. Recent Developments in the Understanding and Management of Functional Somatic Symptoms in Primary Care. Curr. Opin. Psychiatry. 2008; 21 (2): 182-188.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/ The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Статья получена/article received 10.02.2016 г.

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!

УДК 615.065:[616.24+616.36]

Л.И. Дворецкий*, А.Н. Ковалевская, С.Е. Колендо, Е.В. Сергеева

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

ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ, Москва, Россия

ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ И ПЕЧЕНИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАРАЦЕТАМОЛОМ

L.I. Dvoretski*, A.N. Kovalevskaja, S.E. Kolendo, E.V. Sergeeva

The First Moscow State Medical University n. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

City Clinical Hospital n. S.S. Yudin, DHM, Moscow, Russia

PULMONARY AND LIVER DAMAGE DURING TREATMENT WITH ACETAMINOPHEN (PARACETAMOL)

Резюме

Описание больного, у которого на фоне приема ацетаминофена (парацетамола) развилось поражение легких в виде интерстициального пневмонита с выраженной дыхательной недостаточностью. Кроме того, у пациента наблюдалось значительное повышение активности АЛТ и АСТ без клинических признаков поражения печени. На фоне назначения глюкокортикоидов отмечено обратное развитие рентгенологических изменений в легких наряду с нормализацией показателей печеночных ферментов. Подчеркивается редкость интерстициального пневмонита вследствие приема ацетаминофена (парацетамола), особенно в сочетании с поражением печени. Представленная история болезни пациента является первым описанием случая лекарственного легочно-печеночного синдрома при приеме парацетамола.

Ключевые слова: *ацетаминофен, интерстициальный пневмонит, АЛТ, АСТ.*

Abstract

This is a case report of pulmonary damage in the form of intestinal pneumonitis with severe respiratory failure during administration of acetaminophen (paracetamol). In addition, significant increase of ALT and AST levels without clinical signs of liver damage was observed in this patient. After glucocorticoids administration regression of radiological abnormal findings in the lungs along with normalization of liver enzymes values were registered. The rarity of interstitial pneumonitis induced by acetaminophen (paracetamol), especially in combination with liver damage, is emphasized. The presented patient history is the first case report of drug-induced hepatopulmonary syndrome during acetaminophen (paracetamol) administration.

Key words: *acetaminophen, interstitial pneumonitis, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST)*

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-4-58-64

АЦ — ацетаминофен, БАЛЖ — бронхоальвеолярная жидкость

Современная клиническая медицина немыслима без использования аналгетических и жаропонижающих препаратов, которые принимаются не только по назначению врача, но, зачастую, и по собственной инициативе самих пациентов, чему способствует безрецептурный отпуск этой группы лекарственных средств. Около 36 млн. американцев ежедневно принимают безрецептурные болеутоляющие средства, которые за последние несколько лет были сбыты в США аптеками, супермаркетами и оптовыми продавцами на сумму, превышающую 2 млрд долларов.

Среди ненаркотических аналгетиков особое место занимает ацетоаминофен (АЦ), имеющий разные торговые названия (парацетамол, панадол, калпол, тайленол и др.). Почти 70% европейского населения принимали АЦ, по крайней мере, один раз в жизни, а многие регулярно употребляют АЦ в качестве аналгетического и жаропонижающего средства [1]. В Англии АЦ получают более 85% детей, а в США данный препарат употребляет около 79% всего населения, включая 35% беременных женщин [2]. В США АЦ, выпускаемый под торговым названием «Тайленол», относится к безрецептурным препаратам, несмотря на то, что ежегодно регистрируется около 1 000 смертных случаев при приеме препарата, о чем были соответствующие публикации, в частности в статье «Тайленол — убийца американцев» [3].

*Контакты/Contacts. E-mail: dvoretski@mail.ru. Телефон: +7 916 676 45 45

По сложившемуся мнению, ненаркотические анальгетики в большинстве случаев безопасны и назначаются всем возрастным группам пациентов, однако их широкое и неконтролируемое применение может привести к возникновению серьезных побочных эффектов с учетом частых случаев намеренной или случайной передозировки препарата. По данным центра отравлений США, в 2005 году зарегистрировано 70 000 обращений к врачу по поводу отравлений АЦ и около 300 смертей [4]. Ежегодное число обращений в отделения неотложной помощи по поводу передозировки АЦ составляет 56 000, а количество госпитализаций достигает 26 000. Передозировка АЦ является причиной смерти в 458 случаях, причем в 100 из них передозировка была ненамеренной. Обращает внимание рост числа случаев передозировки АЦ с фатальным исходом с 98 в 1997 году до 173 в 2001 году [5].

Нам пришлось наблюдать больного, у которого на фоне приема АЦ (Парацетамол) развились тяжелое поражение легких и печени. Приводим клиническое наблюдение.

Больной К-ов., А., 46 лет, поступил 23.12.15 г. в отделение кардиореанимации ГКБ им. С.С. Юдина с подозрением на ТЭЛА с жалобами на одышку, выраженную слабость, повышение температуры тела до 38°С.

Считает себя больным с 19.12.15 г., когда повысилась температура, появился непродуктивный кашель, по поводу чего принимал в большом количестве Парацетамол (до 10 таблеток в день). В связи с отсутствием эффекта и ухудшением состояния, нарастающей одышкой госпитализирован в ОРИТ № 2 ГКБ им. С.С. Юдина.

По данным анамнеза, на протяжении нескольких лет у больного отмечается кашель с отделением светлой мокроты. Курит. Алкоголь употребляет в умеренных количествах. Профессиональных вредностей нет. Аллергические реакции на лекарственные препараты и пищевые продукты отрицает.

Объективно: состояние тяжелое. Избыточного питания. Кожные покровы влажные, с землистым оттенком. Цианоз губ и кончиков пальцев. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, ослабленное, хрипов не прослушивается. ЧД 28/мин. Тоны сердца ритмичные ЧСС 92/мин. АД 120/80 мм.рт.ст. Со стороны других органов и систем без особенностей.

Рентгенография органов грудной клетки при поступлении (23.12.15 г.) (рис. 1): Определяется двухстороннее уплотнение легочной ткани преимущественно в прикорневых и базальных отделах. **Альвеолярный отек легких? Полисегментарная пневмония? Необходимо согласование с клинико-лабораторными данными.**

Проведена КТ органов грудной клетки 24.12.15 г. (рис. 2). Субтотально в паренхиме обоих легких определяется понижение воздушности за счет зон матового стекла с наличием сохраненных воздушных участков. Бронхиальный и сосудистый рисунок не изменен. В средостении определяются единичные лимфоузлы размерами до 10 мм. **Заключение: КТ картина интерстициального заболевания легких.**

В таблице 1. приведены основные биохимические показатели больного К-ва в динамике.

В таблице 2 приведены показатели КЩС и газов венозной крови.

В клинической картине заболевания преобладали признаки выраженной дыхательной недостаточности, требовавшие вентиляционной поддержки, в связи с чем больной был переведен в ОРИТ.

Особенность данной клинической ситуации заключалась в том, что наряду с легочным синдромом (диффузный интерстициальный процесс с выраженной дыхательной недостаточностью) выявлено значительное повышение показателей активности АСТ и АЛТ, превышающее два порядка нормы и свидетельствующее наиболее вероятно о поражении печени, поскольку других причин гиперферментемии (инфаркт миокарда, мышечная патология) у пациента не установлено. Поэтому синдром цитолиза и поражение легких были расценены как единое проявление патологии (своеобразный гепато-пульмональный синдром), имеющей одну общую причину. Такой причиной в данной ситуации могли являться инфекция (вирусная, легионелезная и др.) или воздействие каких-то экзогенных факторов

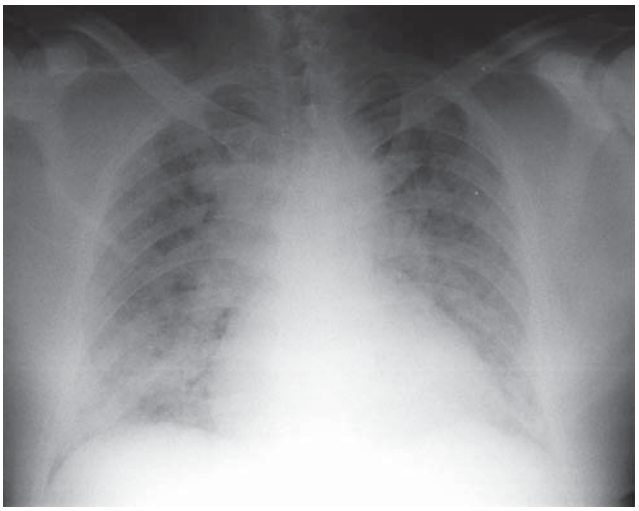


Рисунок 1. *Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции больного К-ва от 23.12.15 г. (лежа в палате)*
Figure 1. *Chest X-ray of the chest in a straight projection of the patient from 12.23.15 (lying in the House)*

с гепатотропным и пневмотропным эффектами (отравление, медикаменты и т.д.). Вирусный гепатит А был отвергнут (отсутствие желтухи, поражение легких, заключение инфекциониста). Окончательно не исключалась легионелезная пневмония с внелегочным поражением, хотя рентгенологическая картина (отсутствие легочной инфильтрации), отсутствие аускультативных признаков легочного инфильтрата и слишком высокие показатели активности трансаминаз были нехарактерными для данной патологии. С учетом указаний больного на прием больших доз парацетамола в качестве жаропонижа-

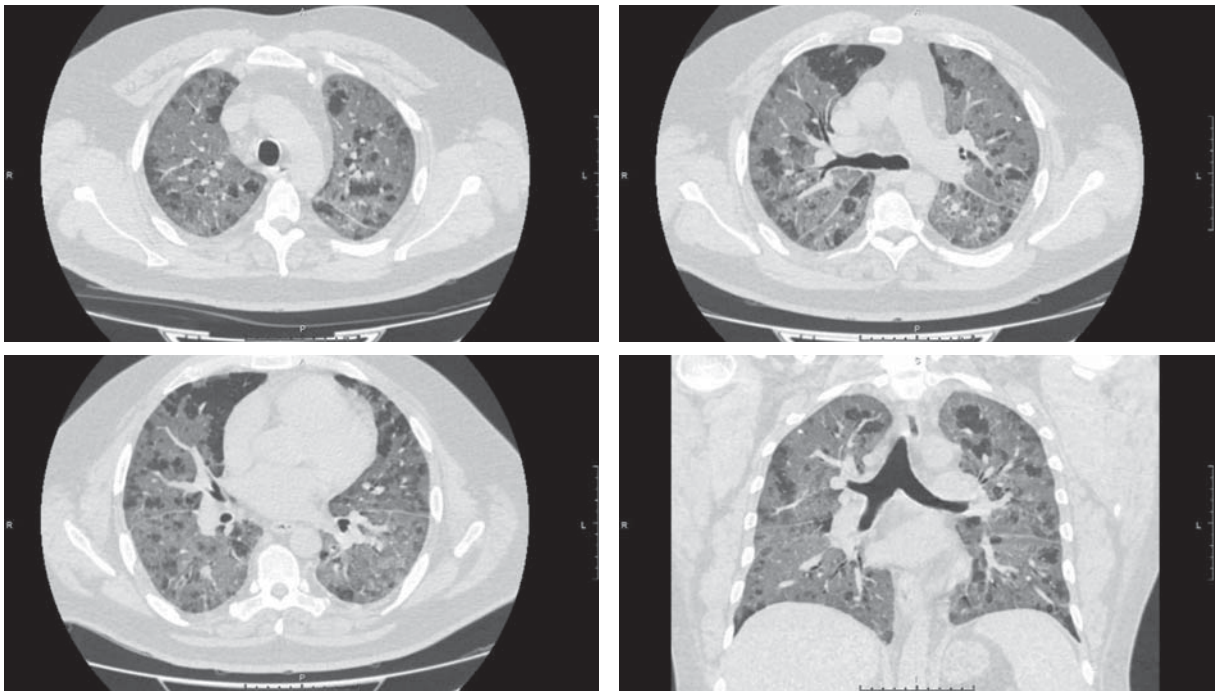


Рисунок 2. *Компьютерная томограмма органов грудной клетки больного К-ва от 24.12.2015 г.*
Figure 2. *Computed tomography of the chest of the patient of 24.12.2015.*

Таблица 1. *Динамика лабораторных показателей у больного К-ва.*
Table 1. *Dynamics of laboratory parameters in the patient*

Лабораторные показатели/ Laboratory findings	23.12.15	24.12.15	25.12.15	26.12.15	28.12.15	30.12.15
АСТ/AST		3141	1001	388	206	67
АЛТ/ALT		1334	1054	783	631	283
ЛДГ/LDG		3703	1688	1199	1567	588
КФК (ЕД)/CK (U)	322	279				198
Билирубин (мкмоль/л)/Bilirubin (umol/l)		16				15,4
Глюкоза (ммоль/л)/GLU (mmol/l)	6,54					
Мочевина (ммоль/л)/UREA (mmol/l)	16,66	19,21		14,4		10,3
Креатинин (мкмоль/л)/CREA (umol/l)	138	183		117		125,4
СРБ (мг/дл)/CRP (mg/dl)		238		103		28

Таблица 2. *Динамика показателей КЩС и газов венозной крови у больного К-ва.*
Table 2. *Dynamics of indicators of acid-base balance and venous blood gases in a patient*

Показатель/ Indicator	23.12.15	26.12.15	27.12.15		28.12.15	29.12.15
			11^{05}	17^{48}		
Sat O_2 (%)	62,4	78,0	79,5	91,4	77,5	89
Фракция O_2 (%)	21,0	30,0	30	30,0	21	42,9
PO_2(мм.рт.ст)	30,1	39,3	40,7	55,0	39,7	42,9
PCO_2 (мм.рт.ст)	34,5	33.7	32,8	28,2	33,1	37,9
Лактат (ммоль/л)	4,85	3,11	1,81	1,61	2,54	

ющего препарата казалось логичным предполагать возможную роль препарата в развитии данного «гепато-пульмонального» синдрома. Следует указать в дополнении к анамнезу, что наряду с парацетамолом больной принимал колдрекс (препарат, содержащий парацетамол) и хотя точное количество принятых таблеток было неизвестно, не исключалось превышение терапевтической дозы парацетамола. Больному была назначена глюкокортикоидная терапия (метипред 16 мг/сутки). На второй день лечения отмечена положительная динамика состояния больного (уменьшение выраженности одышки, цианоза), увеличение показателей сатурации кислорода, снижение показателей активности печеночных ферментов и ЛДГ (табл.1 и 2). Необходимости в вентиляционной поддержки не было и больной был переведен из ОРИТ в терапевтическое отделение.

На контрольной КТ от 04.01.16 г. (через 10 дней после первоначального рентгенологического исследования) отмечена положительная динамика (рис. 3а). Определяется повышение воздушности легочной паренхимы, уменьшение зон матового стекла. Отмечается диффузное утолщение внутридолькового интерстиция. В средостении сохраняются лимфоузлы до 7 мм. **КТ картина положительной динамики интерстициальных изменений в легких.**

Больной был выписан на амбулаторное лечение, и вскоре приступил к работе.

По данным контрольного КТ исследования от 10.03.16 г., сохраняется тенденция к дальнейшей положительной динамике. Отмечаются менее выраженные линейные зоны матового стекла, уплотнение внутридолькового интерстиция (рис. 3б).

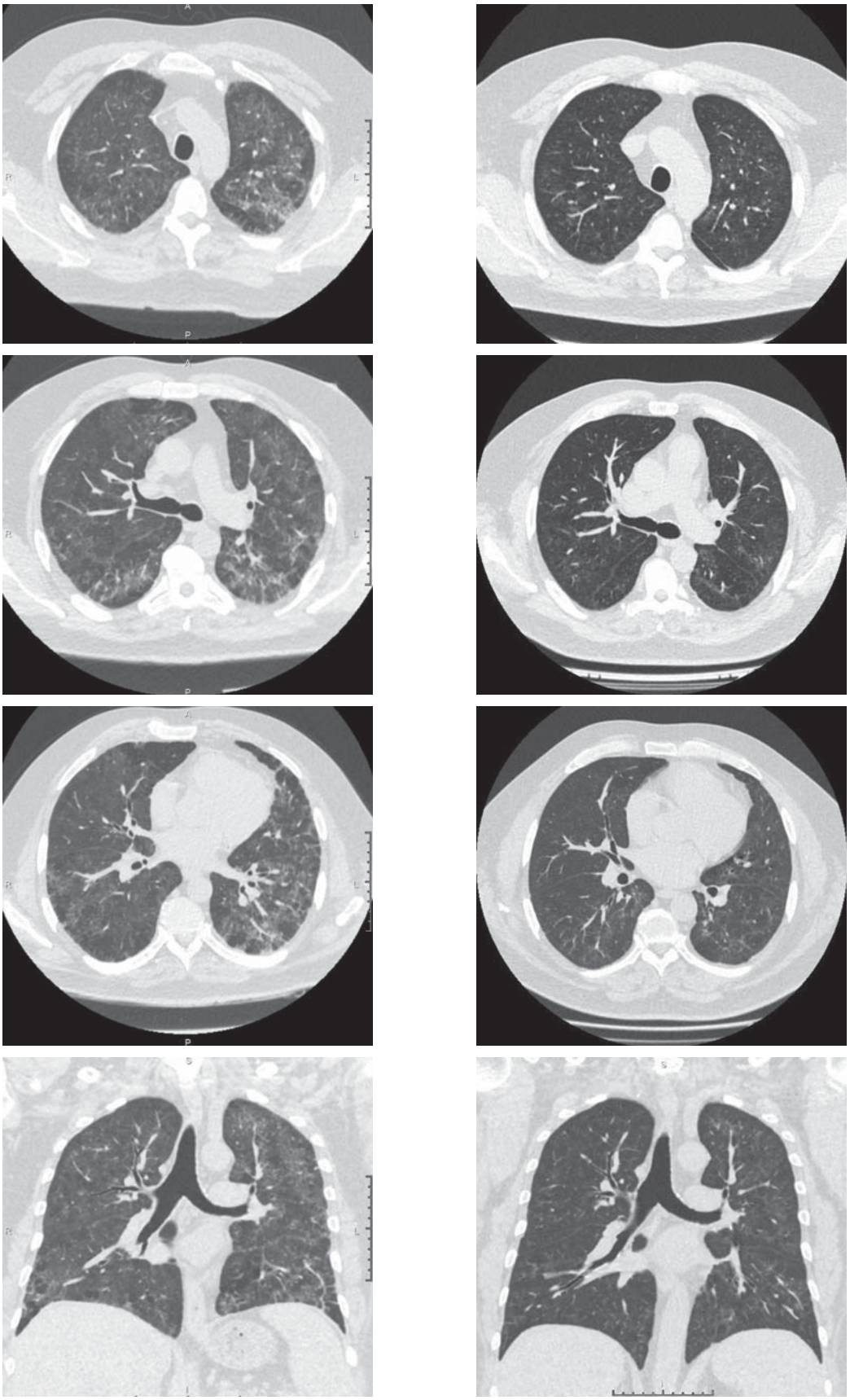
Таким образом, на основании клинического течения заболевания, данных лабораторных и рентгенологических исследований, положительной динамики заболевания с одновременным обратным развитием нарушений со стороны печени (снижение показателей активности АЛТ и АСТ) и легких на фоне глюкокортикоидной терапии клиническая ситуация была расценена как интерстициальный пневмонит с развитием дыхательной недостаточности, токсический гепатит на фоне приема парацетамола.

Побочные эффекты при приеме АЦ хорошо известны и включают нарушения со стороны печени, почек, кожные высыпания, гематологические синдромы. При приеме обычных доз побочные эффекты возникают редко. Если о повышении трансаминаз при передозировке АЦ было известно более 40 лет, то сообщения о гиперферментемии на фоне приема терапевтических доз препарата стали появляться в последнее время [6] с привлечением данных метаанализов и результатов плацебо-контролируемых исследований.

Среди 24 больных, не употреблявших алкоголь на протяжении месяца и принимавших АЦ в суточной дозе 4 г в течение 10 дней, у 58% выявлено статистически достоверное повышение показателей активности АЛТ (24 ЕД/л — 39 ЕД/л $p = 0{,}0003$) через 7 дней после окончания приема препарата. Снижение активности АЛТ наблюдалось к 14 дню после отмены АЦ. Показатели билирубина и МНО оставались в пределах нормы. Клинических симптомов поражения печени не отмечалось [7].

Был проведен метаанализ 7 исследований показателей активности АЛТ и АСТ у больных остеоартрозом, получавших длительное время (от 4 недель до 12 месяцев) АЦ в суточной дозе 1950-4000 мг. У 181 из 1039 пациентов (17,4%) отмечено повышение показателей активности АЛТ выше референтных значений (у 4,2% больных выше 1,5 норм). В большинстве случаев при динамическом исследовании наблюдалась тенденция к снижению или нормализация показателей активности АЛТ на фоне продолжающегося приема АЦ. Ни у кого не отмечалось клинических проявлений поражения печени [8].

Представляет интерес рандомизированное плацебо-контролируемое исследование показателей активности АЛТ у лиц, принимавших АЦ в суточной дозе 4 г в течение, по меньшей мере, 16 дней. У 48 из 205 (23%) исследуемых с повышением показателей активности АЛТ на 16 день, в дальнейшем на фоне продолжающегося приема препарата к 40 дню отмечена нормализация показателей, за исключением одного пациента, у которого не исключалась другая причина повышения АЛТ. В одном случае на фоне приема плацебо на 16 день выявлено повышение показателей АЛТ, нормализовавшихся к 22 дню. Наиболее высокий показатель активности АЛТ у одного больного достигал 191 ЕД/л. Клинических признаков печеночной дисфункции не наблюдалось [9]. В то же время, по данным другого метаанализа нескольких плацебо-контролируемых исследований, не было выявлено различий в показателях активности АЛТ на 4 день приема терапевтической дозы АЦ (4 г/сутки) и плацебо [10]. О клиническом значении АЦ с точки зрения риска нарушений со стороны печени (влияние препарата на показатели трансаминаз) свидетельствуют результаты широкомасштабных проспективных (30 865 больных) и ретроспективных (9 337 больных) исследований, отраженных в 791 публикациях. При этом лишь у 129 больных (0,4%) в проспективных исследованиях показатели АЛТ превышали верхнюю границу нормы, в том числе и у 61 больного (в плацебо-контролируемых исследованиях) с такими же показателями, как и в группе плацебо. Среди них 4 263 (13,8%) получали максимально рекомендованные терапевтические дозы препарата (3,9-4 г в сутки). По данным ретроспективных исследований, превышение уровня АЛТ отмечалось у 96 больных (1,0%), у одного больного



а *б*

Рисунок 3. *Компьютерная томограмма органов грудной клетки больного К-ва от 04.01.16 (рис.3а) и от 10.03.16 (рис.3б)*
Figure 3. *Computed tomography of the chest of the patient cells from 04.01.16 (a) and from 03.10.16 (б)*

произведена трансплантация печени, и 6 пациентов умерли (0,06%). Согласно используемой специальной бальной оценке, в 103 случаях имелась вероятная связь между повышением АЛТ и приемом АЦ, причем в некоторых сообщениях (ретроспективные исследования) не исключалось превышение терапевтической дозы препарата [11].

Резюмируя результаты метаанализов, а также исследований, (в том числе и плацебо-контролируемых), посвященных влиянию АЦ на активность печеночных ферментов, следует обратить внимание на относительную редкость гиперферментемии, отсутствие достоверных различий в частоте повышения активности ферментов при приеме АЦ и плацебо, частое спонтанное снижение показателей активности АЛТ, несмотря на продолжающийся прием препарата, редкое превышение 3-4 норм показателей АЛТ, отсутствие изменений других биохимических показателей (билирубин, МНО и др.) и, наконец, практически полное отсутствие клинических симптомов печеночной недостаточности. Примечательно, что ни в одном из исследований не было выявлено случаев увеличения уровня трансаминаз, превышающего десятки норм АЛТ и АСТ, как это имело место в нашем наблюдении. У наблюдаемого нами пациента также отсутствовали такие клинические признаки поражения печени как гепатомегалия, желтуха, геморрагический синдром, неврологическая симптоматика.

Если нарушения со стороны печени при применении АЦ хорошо известны и упоминаются в инструкциях по применению препарата, то легочные синдромы регистрируются относительно редко. В опубликованном консенсусе по диагностике и лечению лекарственных поражений легких [12] среди многочисленных препаратов, вызывающих эозинофильную пневмонию наряду с НПВП (диклофенак, напроксен, локсопрофен, аспирин) упоминается АЦ.

Первое описание поражения легких при приеме АЦ [13] касается 20-летней женщины, принявшей по поводу зубной боли 1,2 г АЦ с развитием впоследствии непродуктивного кашля, лихорадки и одышки. Рентгенологически выявлялись двусторонние сетчато-нодулярные тени. В бронхоальвеолярной жидкости (БАЛЖ) обнаружено повышенное количество клеток с увеличением процента эозинофилов, нейтрофилов, лимфоцитов. В связи с подозрением на лекарственный пневмонит все препараты были отменены и назначены глюкокортикоиды (метилпреднизолон). На фоне лечения отмечен регресс клинической симптоматики, улучшение функции легких и рентгенологической картины. Тест стимуляции лимфоцитов in vitro под влиянием АЦ был положительный, что позволило диагностировать пневмонит, вызванный АЦ. Авторы позиционировали данный случай как первое описание аллергического АЦ-индуцированного пневмонита, в Японии.

Год спустя был описан еще один случай пневмонита, вызванного АЦ, у 63-летней женщины, принявшей по поводу лихорадки 2350 мг АЦ [14]. Клиническая симптоматика включала непродуктивный кашель и одышку, а рентгенологически выявлялись двусторонние сетчато-нодулярные тени в обоих легких. В БАЛЖ было обнаружено увеличение количества лимфоцитов и снижение соотношения CD4/CD8. В биоптате легкого (трансбронхиальная биопсия) отмечалось утолщение альвеолярных перегородок. Тест стимуляции лимфоцитов in vitro под влиянием АЦ был положительным (индекс стимуляции 273%) при отрицательном тесте с другими лекарственными препаратами. На фоне назначения метилпреднизолона отмечено уменьшение выраженности клинической симптоматики и улучшение рентгенологической картины. На основании имеющихся данных диагностирован пневмонит, вызванный АЦ. Авторы считают, что до этого был описан всего один такой случай, ссылаясь на вышеприведенное описание [13]. В этом же году был описан случай эозинофильной пневмонии, вызванной АЦ у больного, принимавшего АЦ-содержащий препарат, на фоне которого рентгенологически были выявлены затемнения в легких, сохраняющиеся в течение месяца. In vitro наблюдалась пролиферация лимфоцитов под влиянием как АЦ-содержащего препарата, так и самого АЦ [15]. Спустя несколько лет представлено уже два случая пневмонита, вызванного АЦ [16]. У 64-летней больной пузырчаткой и маститом на фоне дополнительно назначенного АЦ появилась выраженная одышка, а рентгенологически диагностирована интерстициальная пневмония. У другой 70-летней пациентки, страдавшей болезнью нижних мотонейронов на фоне приема АЦ развилась лихорадка, одышка. В легочных биоптатах (трансбронхиальная биопсия) у обоих выявлена интерстициальная инфильтрация мононуклеарными клетками, которая регрессировала наряду с улучшением клинической симптоматики после отмены АЦ и назначения глюкокортикоидов. В обоих случаях в условиях in vitro отмечена пролиферация лимфоцитов под влиянием АЦ, что, по мнению авторов, подтверждало аллергический механизм развития пневмонита. При этом не исключалось усиление гиперчувствительности к АЦ под влиянием имеющихся у больных фоновых иммунологических нарушений (пузырчатка, болезнь нижних мотонейронов). С учетом этого авторы рекомендуют с осторожностью применять АЦ у больных с иммунными нарушениями. Вскоре японские авторы опубликовали в том же журнале еще одно наблюдение, касающееся лекарственного пневмонита, вызванного АЦ. У 49-летней женщины, принимавшей АЦ-содержащий препарат по поводу головной боли через 7 дней после начала приема препарата появился кашель, лихорадка, одышка. Рентгенологически в легких выявлялись сетчато-нодулярные тени, феномен матового стекла. В биоптате легкого выявлена лимфоцитарная и эо-

зинофильная инфильтрация альвеолярных стенок и интерстиция с гранулематозными образованиями и наличием макрофагов в альвеолах. На фоне приема преднизолона внутрь (30 мг) отмечался регресс легочных изменений. Тест стимуляции лимфоцитов АЦ был положительным. Авторы рекомендуют всегда иметь в виду возможность АЦ-индуцированного пневмонита у лиц, принимающих аналгетические препараты [17].

При анализе приведенных клинических описаний обращает внимание, что все представленные случаи касаются жителей Японии. Этот факт труднообъясним, хотя можно сделать предположения о генетической предрасположенности и особенностях метаболизма АЦ у лиц данной расы.

Особенностью описанного нами случая является развитие сочетанного поражения печени и легких, вызванного приемом АЦ. Именно одновременное возникновение у больного клинико-лабораторных признаков поражения легких и изменений показателей печеночных ферментов наряду с положительной динамикой обратного развития легочных и печеночных нарушений свидетельствует, по нашему мнению, об этиологической роли АЦ в развитии вышеуказанного симптомокомплекса. Поскольку мы не встретили в литературе подобных описаний сочетанных легочно-печеночных нарушений лекарственной природы, мы полагаем, что приведенное наблюдение является первым случаем АЦ-индуцированного лекарственного пневмонита в Европе и первым наблюдением развития сочетанного поражения печени и легких на фоне применения АЦ в больших дозах. Что касается возможных патогенетических механизмов поражения легких при применении АЦ, то с учетом стимуляции лимфоцитов под влиянием АЦ во всех приведенных японскими авторами случаях пневмонитов можно предполагать, что в основе поражения легких на фоне приема АЦ лежат реакции замедленной гиперчувствительности, которые реализуются конкретным лекарственным препаратом. Следует также учитывать данные экспериментальных исследований об истощении запасов важнейшего антиоксиданта глютатиона в легочной ткани у крыс под влиянием АЦ [18, 19]. В связи с этим страдает антиоксидантная защита легких под влиянием различных инфекционных и неинфекционных факторов, в частности при приеме лекарственных препаратов.

Ⓐ

Список литературы/References:

1. US Food and Drug Administration For Consumer. Don t double up on acetaminophen 2013 www.fda.gov/For Consumers/Consumer Update ucm 336581 htm Acsseded March 19,2013).
2. Posados I., Santos P., Blanco A. et al. Acetaminophen induces apoptosis in rat cortical neurons. PLoS ONE. 2010; 15(12): e 15360.
3. Medicine Watch 2013, September 29. Health Impact News — http://healthimpactnews.com.
4. Lai M.W., Klein-Schwartz W., Rodgers G.C. et al. 2005 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' national poisoning and exposure database. Clin Toxicol (Phila). 2006; 44: 803–932.
5. Nourjah P., Ahmad S.R., Karwoski C., Willy M. Estimates of acetaminophen (Paracetomal)-associated overdoses in the United States. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2006;15 (6): 398-405.
6. Heard K. Asymptomatic alanine aminotransferase elevations with therapeutic doses of acetaminophen. Clin Toxicol (Phila). 2011; 49 (2): 90-93.
7. Heard K.J., Green J.L., Dart R.C. Serum alanine aminotransferase elevation during 10 days of acetaminophen use in nondrinkers. Pharmacotherapy. 2010, 30 (8): 818-822.
8. Kuffner E.K., Temple A.R., Cooper K.M. et al. Retrospective analysis of transient elevations in alanine aminotransferase during long-term treatment with acetaminophen in osteoarthritis clinical trials. Curr Med. Res. Opin. 2006; 22 (11): 2137-2148.
9. Heard K., Green J.L., Anderson V. et al. A randomized, placebo-controlled trial to determine the course of aminotransferase elevation during prolonged acetaminophen administration. BMC Pharmacol. Toxicol. 2014; 22(15): 39.
10. Rumack B., Heard K., Green J. et al.. Effect of therapeutic doses of acetaminophen (up to 4 g/day) on serum alanine aminotransferase levels in subjects consuming ethanol: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Pharmacotherapy. 2012; 32(9): 784-791.
11. Dart R.C., Bailey E. Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure? Pharmacotherapy. 2007; 27(9): 1219-1230.
12. Kubo K., Azuma A., Kanazawa M. Kameda H. et al. Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. Respiratory Investigation. 2013; 51(4): 260–277.
13. Kitaguchi S., Miyazawa T., Minesita M. et al. A case of acetaminophen-induced pneumonitis. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi. 1992; 30 (7): 1322-1326.
14. Kudeken N., Kawakami K., Kakazu T. et al. A case of acetaminophen-induced pneumonitis.Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi. 1993; 31 (12): 1585-1590.
15. Kondo K., Inoue Y., Hamada H. Et al. Acetaminophen-induced eosinophilic pneumonia. Chest. 1993; 104 (1): 291-292.
16. Akashi S., Tominaga M., Naitou K. Two cases of acetaminophen-induced pneumonitis. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi. 1997; 35 (9): 974-979.
17. Nakajima M., Yoshida K., Miyashita N. et al. Acetaminophen-induced pneumonitis. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. 1998; 36 (11): 973-977.
18. Chen T.S., Richie J.P.Jr., Lang C.A. Life span profiles of glutathione and acetaminophen detoxification. Drug Metab. Dispos. 1990; 18: 882–887.
19. Micheli L., Cerretani D., Fiaschi A.I. et al. Effect of acetaminophen on glutathione levels in rat testis and lung. Enviro.n Health Perspect. 1994; 102(Suppl 9): 63–64.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/ The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Статья получена/article received 14.03.2016 г.

УДК 616.361-002.3-085

И.Г. Малахова*, А.Е. Шкляев, И.Ю. Уткин

ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России», кафедра факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, г. Ижевск, Россия

ОСТРЫЙ ХОЛАНГИТ, ОСЛОЖНЕННЫЙ БИЛИАРНЫМ СЕПСИСОМ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ С БЛАГОПРИЯТНЫМ ИСХОДОМ

I.G. Malakhova*, A.E. Shklyaev, I.Y. Utkin

Izhevsk state medical academy, department of faculty therapy with courses of endocrinology and hematology, Izhevsk, Russia

ACUTE CHOLANGITIS, COMPLICATED BY BILIARY SEPSIS: CLINICAL CASE WITH A FAVORABLE OUTCOME

Резюме

В настоящее время гнойный холангит приобрел статус самостоятельной проблемы, от решения которой зависит дальнейший прогресс хирургии гепатобилиопанкреатодуоденальной зоны. В значительной степени это обусловлено увеличением числа больных с осложненной формой желчнокаменной болезни, особенно среди лиц пожилого возраста на фоне иммунодефицитных состояний и коморбидной патологии, со склонностью к развитию гнойного холангита и билиарного сепсиса. В статье представлен клинический случай острого гнойного холангита, вызванного Klebsiella pneumoniae у пожилого мужчины, впоследствии осложнившегося билиарным сепсисом. Хирургическая декомпрессия желчных путей в сочетании с медикаментозной терапией цефалоспоринами III поколения оказалась малоэффективна. Микробиологическое исследование крови помогло уточнить возбудителя септического процесса, назначить эффективную антибактериальную терапию, которая определила благоприятный исход заболевания у больного.

Ключевые слова: *острый холангит, билиарный сепсис, желчнокаменная болезнь.*

Abstract

Now purulent cholangitis has acquired the status of an independent problem on which solution further progress of surgery of a gepatobiliopancreatoduodenal zone depends. Substantially it is caused by increase in number of patients with the complicated cholelithiasis form, especially at elderly people with immunodeficiency and accompanies pathology, tendency to development of a purulent cholangitis and biliary sepsis. The clinical case of the acute purulent cholangitis caused by Klebsiella pneumoniae in the elderly man, and which was complicated by biliary sepsis is presented in article. The surgical decompression of bilious ways in combination with drug therapy (cephalosporin III generations) was ineffective. The microbiological blood test has helped to specify the activator of septic process, to appoint effective antibacterial therapy that has defined a favorable outcome of a disease at the patient.

Key words: *acute cholangitis, biliary sepsis, cholelithiasis.*

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-4-65-69

Актуальность

Частота заболеваний желчевыводящих путей, в том числе у лиц пожилого и старческого возраста, неуклонно растет. По данным участников Всемирного конгресса гастроэнтерологов (Шанхай, 2013) в возрасте 70-76 лет желчнокаменной болезнью страдают 17,5% мужчин и 27,7% женщин, при этом у 8-18% встречается холедохолитиаз, в ряде случаев осложненный механической желтухой.

Несмотря на активное внедрение малоинвазивных методик для лечения механической желтухи у геронтологических больных, имеется ряд трудностей, сопряженных с морфологическими и функциональными особенностями органов и систем, обусловлен-

* Контакты/Contacts. E-mail: inessa78@inbox.ru. Телефон: +7 (3412) 52-62-01.

ных резким снижением резервных возможностей организма, уменьшением иммунореактивности и адаптационных механизмов, а также полиморбидностью, что ведет к развитию опасных осложнений — острого гнойного холангита и билиарного сепсиса [1, 4].

Острый гнойный холангит и билиарный сепсис — это разные проявления одного инфекционно-воспалительного процесса, который протекает местно и системно [3]. Билиарный сепсис обусловлен распространенной, вышедшей из-под контроля активацией мононуклеарных фагоцитов (макрофагов), нейтрофилов и эндотелия сосудов. В результате активации эти клетки осуществляют гиперпродукцию цитокинов, что ведет к развитию синдрома системной воспалительной реакции, являющегося основой развития билиарного сепсиса. Далеко не последнюю роль в развитии билиарного сепсиса играет кишечная микрофлора: представители семейства энтеробактерий, среди которых доминирующую роль играет E.coli (50-60%), с меньшей частотой встречается Klebsiella spp. (8-20%), Serratia spp., Proteus spp., Enterobacter spp., Acinetobacter spp; грамположительные микроорганизмы (2-30% случаев), неспорообразующие анаэробы до 20% [2, 5].

На протяжении нескольких десятилетий сепсис остается одной из актуальных проблем современной медицины в силу неуклонной тенденции к росту числа больных и стабильно высокой летальности, которая варьирует от 30 до 90% [6]. В этой связи представляется интересным клинический случай острого гнойного холангита с последующим развитием билиарного сепсиса у пожилого пациента.

Мужчина, 76 лет, поступил в хирургическое отделение БУЗ УР «Первая Республиканская клиническая больница МЗ УР» 13.10.2015 г. с жалобами на выраженную общую слабость, постоянные ноющие, часто режущие боли в правом подреберье, усиливающиеся после приема пищи, пожелтение кожи и склер, отсутствие аппетита в течение 3 месяцев, «ахоличный» кал. Больным себя считал с февраля 2015 г., когда заметил пожелтение кожи и склер, в течение 6 месяцев за медицинской помощью не обращался, принимал различные фитосборы. В конце августа 2015 года появились боли в правом подреберье, обратился к участковому терапевту — проведено УЗИ печени и желчевыводящих путей — выявлен камень общего желчного протока, принимал спазмолитики (но-шпа, дюспаталин) и урсодезоксихолевую кислоту. В начале октября 2015 г. появились выраженная общая слабость, лихорадка (повышение температуры до 38-39°С ежедневно к вечеру), снизился аппетит. По экстренным показаниям пациент госпитализирован в хирургическое отделение БУЗ УР «Первая Республиканская клиническая больница МЗ УР».

Объективно: общее состояние средней степени тяжести, положение активное, сознание ясное, конституция нормостеническая, кожные покровы и склеры иктеричные. Периферических отеков нет. Частота дыхания 16 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, ясные. Пульс 90 уд/мин. АД 120/80 мм рт.ст. Язык суховат, густо обложен желтым налетом. Живот мягкий, болезненный в собственно эпигастральной области и правом подреберье. Печень выступает на 2,0 см из-под края реберной дуги, по Курлову 12×10×8 см, плотная, край ровный, умеренно болезненный. Селезенка не пальпируется.

Данные лабораторных и инструментальных исследований

При поступлении в хирургическое отделение (14.10.2015г.): Er — $2{,}46\times10^{12}$/л, Le — $10{,}5\times10^{9}$/л, Нв — 87 г/л, Tr — 206×10^{9}/л, СОЭ — 55 мм/ч, эоз. — 6%, баз. — 3%, п/ядерные — 20%, с/ядерные — 37%, лимф. — 20%, мон. — 14%. Общий билирубин — 137,0 мкмоль/л, прямой — 111,4 мкмоль/л, глюкоза — 5,06 ммоль/л, амилаза — 42,1 Ед/л, общий белок — 67,0 г/л, альбумины — 24,0 г/л, АСТ — 58,0 Ед/л, АЛТ — 40,0 Ед/л, ГГТ — 291,0 Ед/л, ЩФ — 266,0 Ед/л, фибриноген — 3,44 г/л, СРБ — 11,2 нг/мл, креатинин — 73 мкмоль/л, маркеры гепатитов В, С — отрицательные. Анализ мочи (14.10.2015г.): прозрачная, насыщенно желтая, относительная плотность — 1015, белок — 0,39 г/л, плоский эпителий — 0-1 в п/зрения, лейкоциты — 0-1 в п/зрения, диастаза — 256 Ед. Анализ кала (14.10.2015г.): оформленный, коричневый, реакция на скрытую кровь — отриц., мышечные волокна — переваренные 2-3 в п/зрения, нейтральный жир+++, жирные кислоты+, неперевариваемая клетчатка++, крахмал+.

УЗИ органов брюшной полости (12.10.2015 г.): левая доля печени — 7,0 см, правая — 14,0 см, контуры печени ровные, внутрипеченочные желчные протоки рельефные, эхогенность паренхимы однородная, слегка повышенная. Диаметр воротной вены 10 мм. Внутрипеченочные желчные протоки расширены до 2-3 мм. Желчный пузырь: нормальных размеров, поперечник — 25 мм, стенки 3-4 мм, уплотнены, в полости эхоструктуры не определяются. Общий желчный проток — расширен до 12 мм, доступен для осмотра до ретродуоденальной части. Поджелудочная железа лоцируется неотчетливо (выражена пневматизация кишечника): головка — 25 мм, тело — 15 мм, хвост — 20 мм, контуры железы неровные, плотность умеренно повышена. Заключение: ультразвуковые признаки диффузных изменений печени, поджелудочной железы, умеренного внутрипеченочного холестаза, дилатации холедоха, утолщения стенок желчного пузыря.

Фиброгастродуоденоскопия (14.10.2015г.): очаговый гастродуоденит, признаки давления извне на стенку кишки в проекции головки поджелудочной железы. Электрокардиография (14.10.2015 г.): ЧСС=90 в минуту, ритм синусовый правильный, нарушение внутрижелудочковой проводимости, отклонение электрической оси сердца влево. Рентгенография органов грудной клетки (14.10.2015г.): двухсторонний базальный перикардиальный пневмофиброз.

16.10.2015 г. проведена лапаротомия, холедохолитотомия, ревизия брюшной полости, учитывая наличие множественных конкрементов (общий диаметр 20 мм) проведено дренирование холедоха по Керу (Т-образный дренаж). С момента поступления в хирургическое отделение пациент получал лечение: внутривенно — раствор Рингера, 5% раствор глюкозы, цефтриаксон 2,0 г в сутки, викасол 1,0% 2 мл в сутки, лазикс 40 мг в сутки, метрогил 500 мг 2 раза в сутки, квамател 40 мг в сутки; внутримышечно — преднизолон 60 мг в сутки, супрастин, анальгин, папаверина гидрохлорид, церукал; внутрь — гепа-мерц, дюфалак, мебеверин, креон 10000 Ед, омепразол.

В послеоперационном периоде (для определения диаметра и проходимости желчных протоков) пациенту проведена фистульная холангиограмма: правый (9 мм), левый (9,5 мм) и общий (10 мм) печеночные протоки контрастируются равномерно, с ровными, четкими контурами. Холедох шириной 10 мм с ровными четкими контурами, в терминальном отделе воронкообразно сужен. Эвакуация контраста в двенадцатиперстную кишку сохранена. Желчный пузырь не законтрастирован. Заключение: сужение терминального отдела холедоха, дилатация внутрипеченочных желчных протоков; состояние после холедохолитотомии, дренирования холедоха по Керу.

В послеоперационном периоде на фоне антибактериальной терапии самочувствие пациента улучшилось — боли в животе купировались, нормализовалась температура, улучшился аппетит. Отмечена положительная динамика показателей крови (отсутствие лейкоцитоза, снижение общего и прямого билирубина).

УЗИ органов брюшной полости (12.11.2015 г.): левая доля печени — 7,9 см, правая — 12,8 см, контуры печени ровные, внутрипеченочные желчные протоки рельефные, эхогенность паренхимы однородная, слегка повышенная. Диаметр воротной вены 11 мм. Желчный пузырь: размеры — 23×60 мм, стенка 3-4 мм, в полости эхоструктуры не определяются. Общий желчный проток — 10-14 мм (расширен), ретропанкреатодуоденальный отдел холедоха достоверно не виден (не исключается сужение дистального отдела). Поджелудочная железа: головка — 28 мм, тело — 14 мм, хвост — не визуализируется (выражена пневматизация кишечника), контуры железы неровные, плотность слегка повышена, Вирсунгов проток — 1,8 мм. Селезенка — 38 см^2, не увеличена, структура однородная. Заключение: ультразвуковые признаки увеличения левой доли печени, диффузных изменений печени и поджелудочной железы, дилатации холедоха с возможным стенозом его дистального отдела.

19.11.2015 г. пациент переведен в гастроэнтерологическое отделение для дальнейшего лечения. Через 5 дней после отмены антибактериальных препаратов появились выраженная общая слабость, фебрильная температура (до 39-40°С с потрясающим ознобом), ночные поты, отсутствие аппетита. В анализах крови отмечено нарастание общевоспалительного синдрома, усиление холестаза (20.11.2015 г.): Er — $2{,}67\times10^{12}$/л, Le — $14{,}9\times10^{9}$/л, Нв — 91г/л, Tr — 242×10^{9}/л, СОЭ — 63 мм/ч, эоз. — 5%, баз. — 3%, с/ядерные — 58%, лимф. — 20%, мон. — 14%. Общий билирубин — 114,5 мкмоль/л, прямой — 67,3 мкмоль/л, амилаза — 56,1 Ед/л, общий белок — 59,0 г/л, альбумины — 34,0 г/л, АСТ — 67 Ед/л, АЛТ — 58,0 Ед/л, ГГТ — 404,3 Ед/л, ЩФ — 827,2 Ед/л, фибриноген — 8,44 г/л, СРБ — 38,9 мг/л, ПТИ — 52%, креатинин — 60,0 мкмоль/л, холестерин — 4,75 мкмоль/л, мочевина — 3,3 ммоль/л, глюкоза — 5,02 ммоль/л.

УЗИ органов брюшной полости (23.11.2015 г.): левая доля печени — 9,0 см, правая — 13,0 см, контуры печени ровные, внутрипеченочные желчные протоки рельефные, не расширены, эхогенность паренхимы однородная, слегка повышенная. Диаметр воротной вены 9 мм. Желчный пузырь: размеры — 27×26 мм, стенка 3-4 мм, в полости эхоструктуры не определяются. Общий желчный проток — 11-14 мм (расширен), в просвете определяется дренаж и эховзвесь по типу «замазки», в дистальном отделе воронкообразно сужается. Поджелудочная железа: головка — 28 мм, тело — 14 мм, тело — не визуализируется (выражена пневматизация кишечника), контуры железы неровные, плотность слегка повышена. Селезенка — 38 см^2, не увеличена, структура однородная. Заключение: состояние после холедохолитотомии (дренаж в холедохе); дилатация холедоха и эховзвесь в его просвете, стеноз дистального отдела холедоха, диффузные изменения печени и поджелудочной железы.

В гастроэнтерологическом отделении пациент получал лечение: внутривенно капельно адеметионин (400 мг), метрогил 500 мг 3 раза в сутки — 7 дней, внутрь гепа-мерц, мебеверин, креон 10000 Ед. В связи с отрицательной динамикой клинико-лабораторных показателей пациент консультирован заведующим хирургическим отделением (25.11.2015 г.), диагноз: Острый гнойный холангит, осложненный

билиарным сепсисом. Вторичный холестатический гепатит. Рекомендовано: увеличить объем дезинтоксикационной терапии до 1,5 литров в сутки, удалить дренаж из желчного протока, замена антибактериального препарата по результатам посева крови.

Посев крови (23.11.2015 г., 25.11.2015 г., 26.11.2015 г.): выявлен рост Klebsiella pneumoniae — 10^6 КОЕ, чувствительна к цефоперазон/сульбактаму, имипенему. Посев мочи (02.12.2015 г.): роста микрофлоры нет. В дальнейшем к лечению добавлен цефоперазон/сульбактам 2,0 внутривенно капельно 2 раза в сутки 14 дней. Самочувствие пациента улучшилось — нормализовалась температура, отмечена положительная динамика общего и биохимического анализов крови. Посев крови (05.12.2015 г., 06.12.2015 г.): роста микрофлоры нет.

УЗИ органов брюшной полости (10.12.2015 г.): левая доля печени — 7,0 см, правая — 12,0 см, контуры печени ровные, внутрипеченочные желчные протоки рельефные, эхогенность паренхимы однородная, слегка повышена. Селезенка — 38 $см^2$, не увеличена, структура однородная. Желчный пузырь 23×50 мм, в полости эхоструктуры не определяются, стенка 6 мм. Общий желчный проток — 8 мм, без дополнительных эхоструктур и включений. Поджелудочная железа: головка — 25 мм, тело — 21 мм, хвост — 28 мм, контуры железы ровные, плотность слегка повышена, однородная. Заключение: признаки диффузных изменений печени, хронического панкреатита.

При осмотре (07.12.2015 г.) жалоб не предъявляет, отмечает умеренное вздутие живота после приема пищи. Больной выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового терапевта. Окончательный клинический диагноз: Желчнокаменная болезнь (холедохолитиаз), осложненная механической желтухой. Острый гнойный холангит, билиарный сепсис клебсиеллезной этиологии. Вторичный холестатический гепатит. Состояние после холедохолитотомии (16.10.2015г.). Рекомендовано: продолжить прием урсодезоксихолевой кислоты 250 мг по 2 капсулы 2 раза в день 6 месяцев, адеметионин 400 мг по 1 таблетке 2 раза в день — 2 месяца с контролем трансаминаз 1 раз в месяц, соблюдение диетических рекомендаций, прием ферментных препаратов во время еды.

Заключение

Острое воспаление желчных протоков (холангит) впервые было описано J.M. Charkot в 1877 г. в виде триады клинических признаков: озноб, лихорадка и желтуха. В основе инфекции желчевыводящих путей, как правило, лежит стаз желчи, который приводит к ее сгущению, сладжу и дальнейшему инфицированию восходящим путем из кишечника. Наиболее распространенной причиной обструкции путей желчеоттока является холедохолитиаз [1, 5], что продемонстрировано в представленном клиническом наблюдении у пожилого пациента с длительным анамнезом желчнокаменной болезни.

Термин «билиарный сепсис» в современной литературе используется для обозначения крайне тяжелого состояния при гнойном холангите [2]. Развившийся билиарный сепсис — это принципиально новое патологическое состояние, требующее особых подходов к лечебной тактике. В условиях желчной гипертензии при холангите самостоятельное значение медикаментозной терапии относительно невелико. В случаях, когда общий размер конкрементов холедоха превышает 15 мм, для компрессии желчных протоков одной из рекомендуемых операций является дренирование холедоха по Керу [3]. В данном клиническом случае, учитывая множественные конкременты общим диаметром 20 мм, пациенту по экстренным показаниям проведена декомпрессия (дренирование) желчных протоков — выполнена холедохолитотомия и холедохостомия по Керу.

Эффективная интенсивная терапия билиарного сепсиса возможна только при условии полноценной хирургической санации очага инфекции и адекватной антимикробной терапии. Препаратами выбора для лечения билиарного сепсиса являются цефалоспорины III поколения [1]: пациенту был назначен цефтриаксон в качестве стартовой антимикробной терапии (в течение 7 дней). Однако на 5 день после отмены антибактериального препарата у больного отмечалась отрицательная динамика клинико-лабораторных показателей, что навело на мысль о развитии билиарного сепсиса, вызванного анаэробной инфекцией. Подтверждением этого суждения послужило трехкратное обнаружение в посеве крови Klebsiella pneumoniae 10^6 КОЕ, резистентной к антибактериальным препаратам из группы цефалоспоринов. Klebsiella pneumoniae принадлежит к классу факультативных анаэробов, являясь компонентом нормальной флоры кишечника (в норме менее 10^4 на 1 г фекалий). В данном клиническом случае холедохолитиаз, осложненный механической желтухой, у пожилого пациента без адекватной терапии в течение длительного времени явился вероятной причиной развития иммунодефицитного состояния. Изменение иммунного статуса организма на фоне стаза желчи привело к росту условно-патогенных микроорганизмов (Klebsiella pneumoniae) в кишечнике, что способствовало развитию острого гнойного холангита и последующего билиарного сепсиса.

Таким образом, особое внимание при ведении больных геронтологического возраста в дооперацион-

ном и раннем послеоперационном периоде с целью профилактики холангита и билиарного сепсиса следует уделять программе интенсивной коррекции гомеостаза: детоксикационная, антибактериальная терапия (с учетом чувствительности выявленных микроорганизмов), гепатопротекторная, и, вероятно, иммунокорригирующая терапия. В послеоперационном периоде пациенты пожилого возраста требуют длительного совместного наблюдения хирурга, гастроэнтеролога и терапевта.

Ⓐ

Список литературы/References:

1. Багненко С.Ф., Шляпников С.А., Корольков А.Ю. Современные подходы к этиологии, патогенезу и лечению холангита и билиарного сепсиса. Бюллетень сибирской медицины. 2007; 3: 27-32.
   Bagnenko S.F., Shlapnikov S.A., Korolkov A.U. Modern approaches to an etiology, pathogenesis and treatment of a cholangitis and biliary sepsis. Bulletin of the siberian medicine. 2007; 3: 27-32.
2. Багненко С.Ф., Шляпников С.А., Корольков А.Ю. Микробиологическая характеристика желчи и крови пациентов с острым холангитом, билиарным сепсисом и тяжелым билиарным сепсисом. Инфекции в хирургии. 2008; 6 (1) 39-41.
   Bagnenko S.F., Shlapnikov S.A., Korolkov A.U. Microbiological characteristic of bile and blood of acute cholangitis patients, biliary sepsis and heavy biliary sepsis. Infections in surgery. 2008; 6(1): 39-41.
3. Гребенюк В.В. Диагностика, прогнозирование и тактика хирургического лечения билиарного сепсиса: Автореф. дис. … доктора мед. наук: 14.01.17. СПб., 2010; 30 с.
   Grebenyuk V.V. Diagnostic, forecasting and tactic of surgical treatment of biliary sepsis: autoref. … dokt. of medical sciences: 14.01.17. Spb., 2010; 30 p.
4. Ильченко Ф.Н., Сербул М.М., Гордиенко А.И. Особенности патогенеза и профилактики эндогенной интоксикации как фактора риска билиарного сепсиса у больных с осложненной желчно-каменной болезнью. Современные медицинские технологии. 2010; 1: 13-17.
   Ilchenko F.N., Serbul M.M., Gordiyenko A.I. Features of pathogenesis and prevention of endogenous intoxication as risk factor of biliary sepsis at patients with the complicated cholelithiasis. Modern medical technologies. 2010; 1: 13-17.
5. Vincent J.L., Korkut H.A. Sepsis defining. Clinics in Chest Medicine. 2008; 29 (4): 585-590.
6. White L.E., Chaudhary R., Moore L.J. et al. Surgical sepsis and organ crosstalk: the role of the kidney. Journal of Surgical Research. 2011; 167 (2): 306-315.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/ The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Статья получена/article received 22.03.2016 г.

ОТСРОЧЕННАЯ БИЛИАРНАЯ ДЕКОМПРЕССИЯ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ У 260 ПАЦИЕНТОВ С ХОЛАНГИТОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ

Aliment Pharmacol Ther. 2016 Aug 10. doi: 10.1111/apt.13764. [Epub ahead of print]

THE IMPACT OF DELAYED BILIARY DECOMPRESSION AND ANTI-MICROBIAL THERAPY IN 260 PATIENTS WITH CHOLANGITIS-ASSOCIATED SEPTIC SHOCK

Karvellas C.J., Abraldes J.G., Zepeda-Gomez S. et al.

Введение: холангит-ассоциированной септический шок ассоциирован с высоким риском летального исхода. Существуют разногласия относительно наиболее подходящего времени для осуществления декомпрессии желчевыводящих путей.
Цель: определить, оказывает ли срок желчной декомпрессии и антимикробной терапии влияние на выживаемость у пациентов с холангитом, ассоциированным с септическим шоком.
Материалы и методы: ретроспективное исследование с использованием международной многоцентровой базы данных в период между 1996 и 2011 годами. В исследование были включены все случаи холангит-ассоциированного септического шока, требующие проведения декомпрессии.
Результаты: среди 260 пациентов (средний возраст 69 лет, 57% мужчин), общая смертность составила 37%. По сравнению с умершими больными (n=96), оставшиеся в живых (n=164) имели более низкий средний балл APACHE II (22 против 28, p<0,001) и более низкий средний уровень лактата сыворотки крови при поступлении в стационар (3,4 vs. 4,6 ммоль/л, p<0,001). Оставшиеся в живых пациенты получили соответствующую антимикробную терапию в более ранние сроки (в среднем 2,6 против 6,8 ч от шока, p<0,001). Оставшимся в живых также в более ранние сроки была проведена декомпрессия желчевыводящих путей (средний показатель 8,8 против 22 ч, p <0,001). Таким образом балл APACHE II (ОШ 1,21 на 1 балл приращения (1,11-1,32), время задержки соответствующей антимикробной терапии (ОШ 1,15 в час (1,07-1,25) и задержка декомпрессии желчевыводящих путей>12 ч (ОШ 3,40 (1,12-10,31)) были в значительной степени ассоциированы с повышением риска летального исхода (p<0,04 для всех случаев).
Выводы: у больных с септическим шоком вторичным по отношению к острому холангиту риск летального исхода очень велик. Эндоскопическая декомпрессия желчевыводящих путей в сроки >12 ч после начала шока и задержка в назначении соответствующей антимикробной терапии ассоциированы с неблагоприятным исходом. Это дает основание предположить, что раннее начало антимикробной терапии и неотложная билиарная декомпрессия (в течение 12 ч) потенциально может улучшить результаты в данной популяции пациентов.

УДК 616.132.2

В.В. Резван*, Д.Ю. Спирочкин, А.В. Магнитский, О.Н. Румянцев

ГБОУ ВПО «ПМГМУ им. И.М. Сеченова», кафедра госпитальной терапии № 2, Москва, Россия

ГБУЗ «Госпиталь ветеранов войн № 3» ДЗМ, Москва, Россия

ОПЫТ ДЛИТЕЛЬНОЙ ВНУТРИАОРТАЛЬНОЙ БАЛЛОННОЙ КОНТРПУЛЬСАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

V.V. Rezvan*, D.Y. Spirochkin, A.V. Magnitsky, O.N. Rumyantsev

First Moscow State Medical University na I.M. Sechenov, Department of Hospital Therapy № 2 Moscow, Russia

Medical Faculty; Hospital for War Veterans № 3 city health department, Moscow, Russia

EXPERIENCE LONG-TERM USE OF INTRA-AORTIC BALLOON COUNTER PULSATION IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Резюме

В сообщении представлены два клинических случая острого коронарного синдрома, осложненных развитием кардиогенного шока. Для стабилизации гемодинамики проводилась длительная внутриаортальная баллонная контрпульсация.

Ключевые слова: *острый коронарный синдром, длительная внутриаортальная баллонная контрпульсация*

Abstract

The report presents two clinical cases of acute coronary syndrome complicated by the development of cardiogenic shock. For hemodynamic stabilization prolonged intraaortic balloon counterpulsation was conducted.

Key words: *acute coronary syndrome, prolonged intraaortic balloon counterpulsation*

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-4-70-71

АД — артериальное давление, ВАБК — внутриаортальная баллонная контрпульсация, ВЭКС — временная эндокардиальная кардиостимуляция, КАГ — коронароангиография, ОКС — острый коронарный синдром, ОНК — отделение неотложной кардиологии, ПРИТ — палата реанимации и интенсивной терапии, СМП — скорая медицинская помощь

Внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК) является методом выбора для стабилизации сердечного выброса у пациентов с острым коронарным синдром (ОКС), осложненным кардиогенным шоком. Между тем, особенностью ВАБК является ее ограничение по времени, в среднем не более 3-х суток, что связано с развитием ишемических осложнений нижних конечностей. Поэтому длительное проведение ВАБК, особенно у пациентов с нестабильным артериальным давлением (АД) и множественной сопутствующей патологией, требует дальнейшего изучения. Опыт успешного использования ВАБК сроком более трех дней представлен в настоящем сообщении.

Клинический случай 1

Пациент Л., 62 лет поступил по скорой медицинской помощи (СМП) в палату реанимации и интенсивной терапии (ПРИТ) отделения неотложной кардиологии (ОНК) 11.11.2014 с диагнозом ИБС: Острый с подъемом сегмента ST циркулярный инфаркт миокарда ЛЖ от 10.11.2014 через 12 часов от начала ангинозного приступа. В анамнезе отмечались артериальная гипертензия, хронический бронхит курильщика. В экстренном порядке пациенту была выполнена коронароангиография (КАГ) с одномоментной ангиопластикой и стентированием инфаркт-зависимой огибающей ветви (ОВ)

*Контакты/Contacts. E-mail: vladimir.rezvan@mail.ru.

левой коронарной артерии (ЛКА) голометаллическим стентом. В связи с выявлением дистального тромбоза проводилась инфузия бивалирудина по схеме. Ближайший послеоперационный период осложнился рецидивом ангинозных болей, нарастанием явлений сердечной недостаточности, стойкой гипотензией, нарушениями проводимости по типу атриовентрикулярной (АВ) блокады II степени 1 типа, в связи с чем выполнена повторная КАГ с одномоментной попыткой эндоваскулярной тромбэктомии из ОВ. В связи с нестабильностью гемодинамических показателей начата ВАБК в соотношении 1:1, на фоне которой проводилась поддержка добутамином. В связи с АВ блокадой пациенту проводилась временная эндокардиальная кардиостимуляция (ВЭКС). В результате проводимого лечение состояние пациента стабилизировалось, ВАБК прекращена 19.11.2014г. ВЭКС удален 16.11.2014г. Пациент провел 14 дней в ПРИТ, 16 дней в ОНК, после чего выписан в удовлетворительном состоянии. При обследовании было выявлено неполное удвоение чашечно-лоханочной системы правой почки. Длительность ВАБК составила 8 дней, ишемических и геморрагических осложнений не отмечено.

Клинический случай 2

Пациентка Ш., 67 лет поступила по СМП 02.04.2015 в ПРИТ ОНК с направительным диагнозом ОКС. В анамнезе у больной отмечались артериальная гипертензия и инсулинопотребный сахарный диабет II типа. В ходе дообследования данных за острое очаговое повреждение миокарда получено не было, в стабильном состоянии пациентка 04.04.2015 была переведена в ОНК. 12.04.2015 у пациентки развился затяжной ангинозный приступ, не купирующийся приемом нитратов, в связи с чем больная переведена в ПРИТ. При обследовании было выявлено повышение уровня тропонина и наличие зон гипокинеза по данным эхокардиографии, в связи с чем был выставлен диагноз: ИБС: повторный без подъема сегмента ST циркулярный инфаркт миокарда от 12.04.2015. С учетом тяжелого состояния пациентки и наличия азотемии с высоким риском развития рентгеноконтрастной нефропатии, была выбрана двухэтапная тактика лечения. 14.04.2015 была начата ВАБК в соотношении 1:1. В результате ВАБК у пациентки стабилизировались показатели гемодинамики, прекратились ангинозные приступы, уменьшилась азотемия. 15.04.2015 была проведена ангиопластика и стентирование передней межжелудочковой ветви ЛКА двумя стентами с лекарственным покрытием. Послеоперационный период протекал без осложнений, 21.04.2015 была прекращена ВАБК, 22.04.2015 пациентка была переведена в ОНК. Всего пациентка провела в госпитале 42 койко-дня, выписана в удовлетворительном состоянии. ВАБК продолжалась 8 дней, ишемических и геморрагических осложнений не отмечено.

Заключение

ВАБК является методом выбора стабилизации параметров кровообращения у пациентов с ОКС с некупирующимися ангинозными болями, гипотензией и сердечной недостаточностью. ВАБК может быть использована как во время операции, так и перед ангиопластикой с целью стабилизации состояния пациентов. Проведение ВАБК в течение 8 суток в обоих случаях на фоне тройной антитромботической терапии (фондапаринукс, тикагрелор, ацетилсалициловая кислота) при адекватном клиническом и лабораторном контроле не вызвала ишемических и геморрагических осложнений. Особенностью обоих пациентов является сопутствующее поражение почек (неполное удвоение чашечно-лоханочной системы правой почки в первом случае и диабетическая нефропатия во втором случае), поэтому ВАБК может рассматриваться также как один из способов нормализации скомпрометированного почечного кровотока и нормализации азотемии.

Список литературы/References:

1. Kantrowitz A., Tjonneland S., Freed P.S. et al. Initial clinical experience with intraaortic balloon pumping in cardiogenic shock. JAMA. 1968; 203: 113–118.
2. Scheidt S., Wilner G., Mueller H. et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in cardiogenic shock. Report of a co-operative clinical trial. N. Engl. J. Med. 1973; 288: 979–984.
3. Kern M.J., Aguirre F., Bach R. et al. Augmentation of coronary blood flow by intraaortic balloon pumping in patients after coronary angioplasty. Circulation. 1993; 87: 500–511.
4. Bouki K.P., Pavlakis G., Papasteriadis E. Management of cardiogenic shock due to acutecoronary syndromes. Angiology. 2005; 56: 123–130.
5. Sjauw K.D., Engstrom A.E., Henriques J.P. Percutaneous mechanical cardiac assist in myocardial infarction. Where are we now, where are we going? Acute Card. Care. 2007; 9: 222–230.
6. Thiele H., Smalling R.W., Schuler G.C. Percutaneous left ventricular assist devices in acutemyocardial infarction complicated by cardiogenic shock. Eur. Heart J. 2007; 28: 2057–2063.
7. Thiele H., Sick P., Boudriot E. et al. Randomized comparison of intra-aortic balloon support with a percutaneous left ventricular assist device inpatients with revascularized acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. Eur. Heart J. 2005; 26: 1276–1283.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/ The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Статья получена/article received 13.05.2016 г.

УДК 616.995.7:616.24-002-022.39

М.П. Онухова, О.С. Литвинова, Я.Д. Янковская, Л.В. Соколова, Т.Я. Чернобровкина

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

СЛУЧАЙ КЛЕЩЕВОГО РИККЕТСИОЗА С ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ

M.P. Onuhova, O.S. Litvinova, Ya.D. Yankovskaya, L.V. Sokolova, T.Ya. Chernobrovkina

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

CASE TICK-BORNE RICKETTSIAL DISEASE WITH LESIONS OF THE LUNGS

Резюме

В последние годы в России за медицинской помощью после укуса клеща ежегодно обращаются в среднем 400 тыс. человек. Актуальность проблемы инфекций, передающихся при присасывании клеща, обусловлена расширением ареала распространения клещей и увеличением заболеваемости «клещевыми» инфекциями. В то же время клинико-лабораторная диагностика клещевых инфекций вызывает затруднения у врачей. Целью сообщения является описание клинического случая клещевого риккетсиоза с развитием специфической внебольничной пневмонии.

Ключевые слова: *клещевой риккетсиоз, клещевой сыпной тиф Северной Азии, риккетсиозы, первичный аффект, присасывание клеща.*

Abstract

In recent years, in Russia an average of 400 thousand people receives or medical aid after tick bite. The urgency of the problem of infections transmitted during tick bites is caused by the expansion of the range of ticks spread and increasing incidence of "tick" infections. Still clinical and laboratory diagnostics of tick-borne infections causes difficulties for doctors. The purpose of communication is to describe the clinical case of tick-borne rickettsiosis with the development of specific community-acquired pneumonia.

Key words: *tick-borne rickettsial disease, tick-borne typhus of Northern Asia, rickettsiosis, primary affect, sucking tick.*

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-4-72-77

ИФА — иммуноферментный анализ, КР — клещевой риккетсиоз, РНИФ — реакция непрямой иммунофлюоресценции, РСК — реакция связывания комплемента

Введение

Риккетсиозы широко распространены во многих странах мира и включают в себя 6 групп. В основу классификации риккетсиозов положена характеристика возбудителя, источника и переносчика инфекции, а также ареал распространения [5, 16]. Группа клещевых пятнистых лихорадок относится к эндемическим зоонозам с природной очаговостью и представлена следующими заболеваниями: пятнистой лихорадкой скалистых гор, марсельской лихорадкой, северо-азиатским клещевым риккетсиозом, австралийским клещевым риккетсиозом, везикулезным риккетсиозом и японской (восточной) пятнистой лихорадкой [5, 11]. Наиболее распространенным в России является клещевой риккетсиоз Северной Азии (КР), регистрация заболеваемости которого введена в 1979 г. Природные очаги КР охватывают 18 административных территорий Сибири и Дальнего Востока [10]. Первое место в территориальной структуре заболеваемости КР с 2000 г. занимает Сибирский федеральный округ. При этом случаи КР регистрируют преимущественно в Алтайском и Красноярском краях, республике Алтай. В азиатской части России также выделяют территории с очагами клещевого вирусного энцефалита

*Контакты/Contacts. E-mail: tanyura541@mail.ru. Телефон: +7 (903) 737-39-94

и иксодовых клещевых боррелиозов, что не исключает факт микст-инфицирования, который необходимо учитывать врачам в клинико-лабораторной диагностике заболевания [8]. Заболеваемость КР на территории Российской Федерации (РФ) в период с 2000 по 2007 гг. снизилась (практически в два раза) и составила 5 931 и 3 138 случаев или 4,1 и 2,2 на 100 тыс. населения, соответственно. В последние годы регистрируется в среднем 1 500 случаев КР. Заболеваемость основными клещевыми инфекциями, распространенными на терриитории Сибири и Дальнего Востока за три года представлена в таблице 1.

Из таблицы видно, что за январь-декабрь 2014 г. по сравнению с аналогичным периодом 2013 г. в РФ зарегистрировано повышение заболеваемости КР на 5,3%, а за тот же период 2015 г. по сравнению с 2014 г. заболеваемость КР снизилась на 11,4%.

Этиология и эпидемиология

КР — острая природно-очаговая трансмиссивная инфекция, протекающая с интоксикацией, макулопапулезной сыпью, наличием первичного аффекта и регионарного лимфаденита [5, 11, 13]. Первые описания болезни под названием «клещевая лихорадка Приморья» были сделаны Е.И. Миллем и С.И. Федуковичем в 1934-1936 гг. Выделить возбудитель как из воспалительного очага на коже в месте укуса клеща, так и из крови больного удалось в 1938 г. М.К. Кронтовской с соавторами [4, 5, 10]. Возбудитель КР — Rickettsia sibirica — имеет сходство с другими риккетсиями рода Rickettsiae, размножается в цитоплазме и ядре пораженных клеток с образованием коковидных и палочковидных форм [9].

В природных очагах болезни R. sibirica циркулирует между дикими млекопитающими (сусликами, хомяками, зайцами, лесными мышами, полевками и др.) и клещами (Dermacentor, Haemaphysalis, Ixodes). Клещи являются основными резервуарами R. sibirica. Между клещами наблюдается трансовариальная и трансфазовая передача возбудителя [1, 5, 6]. Эндемические риккетсиозы существуют в природе независимо от человека. Человек заболевает, попадая в природные очаги КР, в которых подвергается нападению взрослого клеща или нимфы. В некоторых случаях заболевание может возникнуть и вне связи с природным очагом: зараженный риккетсиями клещ попадает в жилище человека вместе с травой, цветами или с домашними животными [10, 11].

КР — сезонная инфекция, максимальная заболеваемость наблюдается весной и в начале лета (апрель, май, июнь), что обусловлено периодом наибольшей активности клещей. Осенью регистрируется второй пик заболеваемости, определяемый второй генерацией членистоногих. Заболеваемость КР носит спорадический характер [5, 8, 13].

Патогенез и патологическая анатомия

Патогенез КР представлен в работах многих ученых. После присасывания клеща риккетсии со слюной

Таблица 1. *Сравнительные показатели заболеваемости населения РФ основными клещевыми инфекциями в 2013-2015 гг.*

Table 1. *Comparative morbidity of the population of Russia the main tick-borne infections in 2013-2015.*

название заболевания/ disease	январь-декабрь 2013/ January-December 2013		январь-декабрь 2014/ January-December 2014		январь-декабрь 2015/ January-December 2015	
	Всего/ Total		Всего/ Total		Всего/ Total	
	абс. число/ abs. number	показатель на 100 т.н./ rate per 100 thousand population	абс. число/ abs. number	показатель на 100 т.н./ rate per 100 thousand population	абс. число/ abs. number	показатель на 100 т.н./ rate per 100 thousand population
Укусы клещами/tick bites	395359	276,6	429800	300,1	542512	371,95
Риккетсиозы/rickettsial disease	2338	1,64	2296	1,60	2009	1,38
из них: клещевой риккетсиоз/ tick-borne rickettsial disease	1576	1,10	1656	1,15	1491	1,02
астраханская пятнистая лихорадка/ Astrakhan spotted fever	397	0,28	295	0,21	314	0,22
Клещевой вирусный энцефалит/ tick-borne viral encephalitis	2255	1,58	1984	1,39	2308	1,58
Клещевой боррелиоз (бол. Лайма)/ Lyme borreliosis	5715	4,00	6375	4,45	7359	5,05

попадают в поверхностные (сосочковый и дермальный) слои кожи человека. С помощью рецепторов (адгезин-риккетсиальный поверхностный белок OmpA) риккетсии проникают в клетки сосудистого эндотелия [8, 10, 13]. На месте проникновения возбудителя в организм человека у большинства пациентов образуется первичный аффект (струп), где происходит размножение риккетсий. Далее R. Sibirica проникает по лимфатическим сосудам в регионарные лимфоузлы с развитием лимфаденита и лимфангоита (лимфангит ассоциированный риккетсиоз) [13, 17]. Преодолев барьеры лимфатической системы, возбудитель попадает в кровь (риккетсемия или стадия первичной диссеминации), что сопровождается первыми клиническими проявлениями [8, 10]. По мере развития инфекционного процесса риккетсии с током крови проникают в различные органы и ткани и поражают эндотелий сосудов с образованием специфических гранулем в артериолах, капиллярах и венулах [5, 13]. Преобладание пролиферативных изменений в сосудах органов и тканей над деструктивными (некроз сосудистой стенки), возможно, объясняет более легкое и доброкачественное течение болезни, редкость геморрагического компонента экзантем и низкий процент летальных исходов [5]. Преимущественно риккетсии поражаются сосуды кожи.

В патогенезе КР отмечается инфекционно-аллергический компонент, который характеризуется папулезными элементами сыпи, ранним появлением артралгий и эозинофилией [10].

При экспериментальных исследованиях КР патологические изменения разной степени выраженности ученые находили практически во всех паренхиматозных органах. Поражение органов дыхания при риккетсиозах, по данным литературы, не является патогномоничным, оно может проявляться в виде небольших очагов пневмонии, что не исключает развития первичной риккетсиозной пневмонии [5, 10].

После перенесенного заболевания наступает выздоровление и формируется стойкий иммунитет.

Клиника клещевого риккетсиоза

Инкубационный период колеблется от 3 до 7 дней. Заболевание, как правило, начинается остро, с ознобом, повышается температура тела, появляются общая слабость, сильная головная боль, боли в мышцах и суставах, нарушаются сон и аппетит. Температура тела в первые дни болезни достигает максимума (39-40°С) и далее сохраняется до 2-3-х недель (но чаще держится 7-12 дней) как лихорадка постоянного типа [3, 5, 8].

Наиболее типичными проявлениями КР являются первичный аффект (место укуса, входные ворота инфекции) и экзантема. Далеко не все больные отмечают сам факт укуса клеща, что затрудняет раннюю клиническую диагностику болезни. Заживление первичного аффекта происходит через 10-20 дней.

Экзантема наблюдается почти у всех больных (90%) и появляется на конечностях на 2-5-й дни болезни. Сыпь обильная, полиморфная, состоит из розеол, папул и пятен (до 10 мм в диаметре). Геморрагическая сыпь и появление петехий наблюдается редко. Сыпь, как правило, сохраняется 5-10 дней. На месте пятен может быть шелушение кожи и буроватая пигментация [4, 6, 13]. При наличии первичного аффекта обычно удается обнаружить и умеренный регионарный лимфаденит. Лимфатические узлы обычно увеличены до 2-х см в диаметре, малоболезненны при пальпации, не спаяны с кожей и окружающими тканями, нагноения лимфатических узлов не отмечается [10].

Изменения со стороны центральной нервной системы отмечаются у многих больных, но не достигают такой степени выраженности, как это бывает при эпидемическом сыпном тифе. Больных беспокоят сильная (упорная) головная боль, бессонница, адинамия и заторможенность. Очень редко выявляются нерезко выраженные менингеальные симптомы (у 5% больных). При исследовании цереброспинальной жидкости цитоз обычно не превышает 30-50 клеток в 1 мкл. Увеличение печени наблюдается у половины больных, селезенка увеличивается реже (у 25% больных) [5, 10].

Течение болезни характеризуется как доброкачественное, и имеет благоприятный прогноз. У переболевших вырабатывается стойкий иммунитет. Рецидивов и повторных заболеваний не наблюдается.

Осложнения при КР встречаются редко (10%), чаще всего они обусловлены активизацией условно-патогенной или присоединением вторичной микрофлоры. К числу таких осложнений относят поражение органов дыхания (бронхит, пневмония), синусит и пиелонефрит [5, 10, 15]. Появление у больного клинических и рентгенологических признаков пневмонии с 6-го дня, усиление интоксикационного синдрома позволяет расценивать пневмонию как осложнение.

Наряду с типичным течением заболевания часто встречаются атипичные и стертые формы КР. В различных географических районах КР может отличаться неодинаковой тяжестью и продолжительностью течения. Все перечисленное выше и возможность микст инфицирования клещевыми инфекциями необходимо учитывать в практике врача [10, 11].

Клинико-лабораторная диагностика

В настоящее время для серологической диагностики КР рекомендуется использовать 3 теста: традиционную реакцию связывания комплемента (РСК), реакцию непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) и метод иммуноферментного анализа (ИФА) [2, 7, 8].

Диагностически значимые титры антител (1:40, 1:80 и 1:160) определяются в крови пациента с 7-го дня болезни и сохраняются до 3-х лет после перенесенного заболевания.

Метод твердофазного ИФА позволяет определять иммуноглобулины классов М и G к возбудителю КР (R. sibirica) в сыворотке крови пациентов, в самые ранние сроки заболевания [2, 12].

Применение перечисленных реакций в комплексе выявляет все случаи заболевания КР. Анализируя результаты серологических реакций необходимо учитывать перекрестную реактивность среди риккетсий группы пятнистых лихорадок [5, 7, 12]. При изучении результатов серологических тестов также важно проводить динамическое наблюдение за ними (исследование парных сывороток).

Использование методов иммуноблоттинга, полимеразной цепной реакции, выделение риккетсий из клеща, из крови пациента, из биопсийного материала кожи в области первичного аффекта является очень важным для диагностики риккетсиозов, однако большинство из них доступны в условиях специализированных лабораторий [7, 14].

Таким образом, при диагностике КР необходимо учитывать эпидемиологический анамнез (пребывание больного в ближайший предшествующий период на эндемичной территории), сезонность, обнаружение присосавшегося клеща (или факт укуса клеща), характерную клиническую картину заболевания с первичным аффектом, выраженным интоксикационным синдромом (температрура 39-40°С, упорная головная боль), полиморфной экзантемой, регионарным лимфаденитом, а также результаты лабораторных серологических исследований (РСК с R. Sibirica в диагностическом титре 1:40 и выше или обнаружение иммуноглобулинов М к антигену возбудителя при ИФА).

Лечение

Больные КР могут находиться на лечении как в инфекционных отделениях больниц, так и в терапевтических отделениях.

Лечение риккетсиозов традиционно проводится с помощью антибиотиков тетрациклиновой группы, благодаря чему, в настоящее время, наступает быстрое и полное выздоровление больных [4, 6, 13]. Дозировка антибиотиков и продолжительность терапии (в среднем 7 дней) определяются тяжестью заболевания и возрастом больного. Наряду с этиотропной терапией проводится патогенетическое и симптоматическое лечение.

Клинический пример

Больной О. 40 лет, поступил в инфекционную клиническую больницу № 3 г. Москвы 6 октября 2013 г. на 6-й день болезни с направительным диагнозом: Лихорадка неясной этиологии; аллергическая реакция.

При поступлении пациент предъявлял жалобы на сильную головную боль, слабость, повышение температуры тела до 39°С, высыпания на теле, одышку и чувство нехватки воздуха при небольшой физической нагрузке.

Из анамнеза болезни известно, что пациент заболел остро с повышения температуры тела до 39-40°С, озноба, слабости, болей в мышцах и суставах. Через два дня присоединилась упорная головная боль. На 4-й день болезни на коже туловища появилась сыпь и одновременно одышка. Кашель больного не беспокоил. Пациент самостоятельно принимал кагоцел, ципролет, большое количество жаропонижающих средств без эффекта, в связи с чем больной обратился к участкому врачу в поликлинику по месту жительства.

Эпидемиологический анамнез: проживает в г. Москве, в отдельной квартире, заболел один. В сентябре выезжал в командировку в Екатеринбург (с 17 по 19.09.13) и Новосибирск (с 26 по 28.09.13). Проживал в гостиницах, за пределы города не выезжал, укусы насекомых отрицал, несколько раз ходил пешком от гостницицы до работы через парковую зону. За 10-14 дней до болезни заметил в околопупочной области небольшой гнойничок.

При осмотре состояние расцено как тяжелое. Кожные покровы обычной окраски, небольшой акроцианоз, одутловатость лица. Склерит. Периферических отеков и геморрагий нет. На коже туловища, конечностей и шеи обильная яркая пятнисто-папулезная сыпь. Зуда не было. На коже животе ниже пупка корочка до 5 мм в диаметре. Пальпируются увеличенные до 1 см все группы лимфоузлов, безболезненные при пальпации. Над легкими отмечается укорочение перкуторного звука в нижних отделах справа. При аускультации легких выслу-

шивается ослабленное дыхание справа и с обеих сторон в умеренном количестве прослушиваются влажные хрипы. ЧДД 24-26 в мин. SpO_2 92%, пульс 120 ударов в минуту, АД 130/85 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень увеличена на 4 см ниже края правой реберной дуги. Стул и диурез не нарушены. Менингеальных симптомов нет.

Учитывая жалобы пациента, физикальную картину в легких и рентгенологическое подтверждение воспаления легких, пациенту выставляется диагноз «Внебольничная двусторонняя пневмония, тяжелое течение, осложненная дыхательной недостаточностью 1-2 степени» и назначается внутривенная антибактериальная терапия левофлоксацином (500 мг 2 раза в день) и цефтриаксоном (2,0 г 2 раза в день).

При обследовании пациента в крови отмечались умеренный лейкоцитоз (15,4), небольшая тромбоцитопения (126), повышение активности печеночных ферментов до 4-х норм. Результаты обследования крови пациента на микоплазменную и хламидийную инфекцию, мокроты и мочи на пневмококковую и легионеллезную инфекцию были отрицательными. Результат прокальцитонинового теста, двукратно, <0,5 нг/мл.

Учитывая длительность заболевания, сохраняющиеся сильные головные боли опоясывающего характера, интоксикационный синдром с высокой лихорадкой, больной 09.10.13г. был проконсультирован неврологом и с диагностической целью проведена люмбальная пункция. В прозрачном, бесцветном ликворе обнаружено: цитоз 35/3, 16 лимфоцитов, 25 нейтрофилов, белок 0,3 г/л, глюкоза 1,7 ммоль/л, реакция Панди отрицательная.

Учитывая данные эпидемиологического анамнеза, сохраняющуюся интоксикацию и отсутствие эффекта от проводимой терапии, 09.10.13г. пациенту рекомендовано исследование крови на клещевую инфекцию и прием доксициклина по 100 мг 2 раза в день.

На фоне терапии доксициклином состояние больного стало улучшаться, снизилась температура тела, угасла сыпь (буроватая пигментация), рентгенологически разрешилась пневмония в легких. Пациент выписан из стационара 22 октября 2013 г. под наблюдение врача терапевта и инфекциониста по месту жительства.

Клинический диагноз «Клещевой риккетсиоз» был поставлен пациенту на основании острого начала заболевания, выраженного интоксикационного синдрома (температура 39-40°С, интенсивная головная боль), появления с 4-го дня болезни пятнисто-папулезной сыпи на туловище и конечностях, наличия первичного аффекта на коже передней стенки живота, а также данных эпидемиологического анамнеза (пребывание в командировке на Урале в Екатеринбурге с 17.09. по 19.09. и в Новосибирске с 26.09. по 28.09.) и данных лабораторного обследования (умеренный лейкоцитоз, тромбоцитопения, повышение активности печеночных ферментов) с серологическим подтверждением (РСК с R. Sibirica 1:160 от 17.10.13г.).

Заключение и выводы

Приведенный клинический случай демонстрирует трудности в своевременной постановке правильного диагноза, которые обусловлены: коротким пребыванием пациента в эндемичной зоне и только в городских условиях, отрицанием укуса насекомых, приемом лекарственных препаратов в начале заболевания, позволившим рассматривать экзантему как аллергическую реакцию, и редкостью возникновения пневмонии при данном заболевании.

Принимая во внимание жалобы больного, данные аускультации легких, отрицательную рентгенологическую картину в легких и неэффективность терапии левофлоксацином и цефтриаксоном в течение 5 дней, а также отрицательные анализы на пневмококк, легионеллу, микоплазму и хламидию; пневмонию, быстрое разрешение пневмонии и других проявлений заболевания на фоне терапии доксициклином, можно считать, что у больного имела место первичная специфическая риккетсиозная пневмония.

Данный клинический пример нуждается в продолжении исследований патогенеза клещевого риккетсиоза.

Так как клинико-лабораторная диагностика основных клещевых инфекций (клещевого вирусного энцефалита, иксодового клещевого боррелиоза и клещевого риккетсиоза) до сих пор вызывает затруднения у врачей-клиницистов, необходимо информировать врачей разных специальностей об особенностях клинического течения и специализированных методах диагностики этих инфекций с разбором клинических примеров.

Учитывая рост заболеваемости клещевыми инфекциями на территории России, в весенне-летний период у пациентов с лихорадкой и неустановленным диагнозом необходимо проводить исследования не только на вирусный клещевой энцефалит и иксодовые боррелиозы, но и на клещевой риккетсиоз.

Список литературы/References:

1. Аитов К.А., Борисов В.А., Малов И.В. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого риккетсиоза. Сборник трудов: Актуальные вопросы инфекционной патологии. Выпуск второй. Иркутск. 1999: 83-85.
   Aitov K. A., Borisov V. A., Malov I. V. et al. Clinical and epidemiological characteristics of tick-borne ricketsiosis. Proceedings of: Topical issues of infectious pathology. Second edition. Irkutsk. 1999; p. 83-85.
2. Абрамова Н.В., Рудаков Н.В., Пеньевская Н.А., Седых Н.Н., Кумпан Л.В., Самойленко И.Е., и др. Апробация иммуноферментного анализа для серологической диагностики инфекций, вызываемых риккетсиями группы клещевой пятнистой лихорадки. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010; 1(50): 17-22.
   Abramova N. V., Rudakov N. V, Penyevskaya N. A., Sedyx N. N., Kumpan L. V., Samoilenko I. E., et al. Testing enzyme-linked immunosorbent assay for serological diagnosis of infections caused by Rickettsia group of tick-borne spotted fever. Epidemiology and vaccinal prevention. 2010; 1(50): 17-22.
3. Здродовский П.Ф., Голиневич Е.М. Учение о риккетсиях и риккетсиозах. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1972. 496 с.
   Zdrodowski P. F., Golinevich E. M. A study of the rickettsiae and rickettsial. M.: Medicine, 1972. 496 p.
4. Киреева Р.Я. Клещевой сыпной тиф Северной Азии: Автореф.дис.д-ра мед.наук.-Хабаровск, 1974. 50 с.
   Kireeva R. Ya. Tick-borne typhus of Northern Asia: author.dis.Dr. med.Sciences.-Khabarovsk, 1974. 50p.
5. Лобан К.М., Лобзин Ю.В., Лукин Е.П. Риккетсиозы человека. Руководство для врачей. Москва-Санкт-Петербург, «ЭЛБИ». 2002: 239-268.
   Loban K. M., Lobzin Y. V., Lukin E. P. Rickettsial person. A guide for physicians. Moscow-St.-Petersburg,- "ELBI". 2002; 239-268.
6. Лысковец М.М. Клещевой риккетсиоз. М.: Медицина. 1963; 276 с.
   Lyskavets M. M. Tick-borne rickettsiosis.-M.: Medicine.-1963.-276p.
7. Малеев В.В. Обзор Европейских рекомендаций по диагностике клещевых бактериальных инфекций. Клиническая микробиология и антимикробная химиотер. 2005; 7(2): 130-153.
   Maleev V. V. Review of European recommendations for the diagnosis of tick-borne bacterial infections. Clinical Microbiology and antimicrobial therapy. 2005; 7(2): 130-153.
8. Малов И.В., Борисов В.А., Тарбеев А.К., Аитов К.А. Иксодовые клещевые инфекции в практике участкового врача. Иркутск. 2007; 90 с.
   Malov I. V., Borisov V. A., Tarbeev A. K., Aitov K. A. Ixodes tick-borne infection in the practice of GP. Irkutsk, 2007.-90p.
9. Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Решетникова Т.А., Пеньевская Н.А., Абрамова Н.В., Кумпан Л.В. Новые данные о патогенности R.Sibirica subsp.BJ-90. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014; 5: 10-13.
   Rudakov N. V., Shpynov S. N., Reshetnikova T. A., Penyevskaya N. A., Abramova N. V, Kumpan L. V. New data on pathogenicity of R. Sibirica subsp.BJ-90. Epidemiology and infectious diseases. 2014; 5: 10-13.
10. Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Самойленко И.Е., Ястребов В.К., Оберт А.С., Курепина Н.Ю. Риккетсии и риккетсиозы группы клещевой пятнистой лихорадки в Сибири. Омск: Омский научный вестник. 2012; 288 с.
    Rudakov N. V, Shpynov S. N., Samoilenko I. E., Yastrebov V. K., Obert, A. S., Kurepina N. Yu. Rickettsiae and rickettsial group of tick-borne spotted fever in Siberia. Omsk: Omsk scientific Bulletin. 2012.-288p.
11. Рудаков Н.В., Самойленко И.Е., Шпынов С.Н. и др. Новые данные о риккетсиях группы КПЛ в России и Казахстане. Журнал инфекционной патологии. 2001; 2: 75-80.
    Rudakov N. V., Samoilenko I. E., Shpynov S. N. et al. New data on Rickettsia group KPL in Russia and Kazakhstan. The journal of infectious pathology. 2001; 2: 75-80.
12. Рудаков Н.В., Самойленко И.Е., Решетникова Т.А. Проблемы лабораторной диагностики риккетсиозов группы КПЛ. Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 1: 50-52.
    Rudakov N. V., Samoilenko I. E., Reshetnikova T. A. Problems of laboratory diagnosis of rickettsial groups of the LCP. Clinical laboratory diagnostics. 2015; 1: 50-52.
13. Сомов Г.П. Клещевой риккетсиоз Северной Азии.-В кн.: Природно-очаговые болезни в Приморском крае. Владивосток. 1975; 83 с.
    Somov G. P. Tick-borne rickettsiosis of North Asia.-In the book: Natural-focal diseases in the Primorye territory.-Vladivostok.1975.-p. 83.
14. Brougui P., Bacellar F., Baranton G. et al. Guidelines for diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. Clin. Microbiol. Infect. 2004; 10: 1108-1132.
15. Wenzel R.P., Hayden F.G., Gröschel D.H.M., Salata R.A., Young W.S., Greenlee J.E., et.al. Acute febrile cerebrovasculitis: a syndrome of unknown, perhaps rickettsial, cause. Ann. Intern. Med. 1986; 104: 606-615.
16. Parola P., Paddock C.D., Raoult D. Tick borne rickettsioses around the world: emerging diseases challenging old concepts. Clin. Microbiol. Rev. 2005; 18: 719-756.
17. Fournier P.E., Gouriet F., Brouqui P., Lucht F., Raoult D. Lymphangitis-associated rickettsiosis, a new rickettsiosis caused by Rickettsia sibirica mongolotimonae: Seven new cases and review of the literature. Clin. Infect. Dis. 2005; 40: 1435-1444.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/ The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Статья получена/article received 15.03.2016 г.

Н.А. Былова*

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

КОНТРОЛЬНАЯ РАБОТА ПО ТЕРАПИИ

ОТВЕТЫ на задачу 11, опубликованную в Томе 6, номере 3(29)-2016 г. (стр. 77-78)

1. *Предположительный диагноз:*
   ревматическая полимиалгия (РП)

2. *Изменения, выявленные при общем осмотре:*
   височный артериит

3. *Изменения, выявленные на ЭКГ*:
   полная блокада ЛНПГ

4. *Обоснование диагноза:*
   Критерии, предложенные Европейской группой по изучению ревматической полимиалгии:
   a. двусторонняя боль и/или скованность в плечевых суставах;
   b. пик заболевания менее чем через 2 недели;
   c. СОЭ в начале болезни не менее 40 мм/ч (по Вестергрену);
   d. длительность утренней скованности более 1 ч;
   e. возраст начала болезни 65 лет и более;
   f. депрессия и/или снижение массы тела;
   g. двусторонняя болезненность верхних конечностей.

   Диагноз РП считается достоверным при наличии, по крайней мере, 3 любых из перечисленных выше признаков.

5. *Что такое SECRET:*
   критерии ревматической полимиалгии, представленные в виде аббревиатуры SECRET:
   S — Stiffness and pain — скованность и боли;
   E — Elderly individuals — пожилой возраст больных;
   C — Constitutional symptoms — общие конституциональные симптомы;
   R — Arthritis (rheumatism) — артрит;
   E — Elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR) — повышенная СОЭ;
   T — Temporal arteritis — височный артериит.

6. *Расчет ИМТ*:
   ИМТ = 16,6 кг/м^2

7. *Каковы современные рекомендации по лечению данной группы пациентов?*
   На старте терапии больных РП рекомендуется использовать глюкокортикостероиды (ГКС) вместо нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Продолжительность лечения пациентов с РП эффективной дозой ГКС должна быть максимально короткой. Минимально эффективными дозами ГКС следует считать 12,5-25 мг преднизолона. В качестве стартовых не рекомендуются дозы ГКС ≤ 7,5 мг/сут и > 30 мг/сут. Рекомендуется рассматривать внутримышечный путь введения метилпреднизолона, как альтернативу пероральным ГКС. Возможно рассмотрение раннего назначения метотрексата (МТ) в дополнение к терапии ГКС, особенно у больных с высоким риском рецидива, а также у лиц с сопутствующей патологией. Не рекомендуется использование блокаторов фактора некроза опухоли в терапии РП, т.к. до сих пор нет достаточной доказательной базы, подтверждающей пользу включения их в схему терапии. К тому же, в случае назначения этой группы препаратов, увеличивается риск негативного эффекта. Рекомендуется внедрять индивидуальную программу физических упражнений для пациентов с РП, направленную на поддержание массы и функции мышц, а также снижение риска падений. Применение растительных препаратов в терапии РП не рекомендуется.

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. Щендрина 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).

*Контакты. E-mail: mededitor@medarhive.ru. Телефон: +7 (495) 777-41-17

Правила оформления статей для авторов журнала «Архивъ внутренней медицины»

Уважаемые авторы! Настоящие правила основаны на «Единых требованиях к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование медицинских публикаций» Международного комитета редакторов медицинских журналов (www.icmje.org); Рекомендациям COPE изданным Комитетом по издательской этике (COPE) — http://www.publicationethics.org.uk. Проведение и описание всех клинических исследований должно быть в полном соответствии со стандартами CONSORT — http://www.consort-statement.org. Все публикации в журнале являются бесплатными.

«Архивъ внутренней медицины» принимает следующие рукописи:

1) Клинические рекомендации
2) Оригинальные статьи
3) Лекции
4) Обзоры литературы
5) Клинические случаи

Рекомендации по оформлению рукописи:

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 12, через 1,5 интервала с шириной полей 2,5 см. В редакцию можно присылать статьи и в печатном и в электронном виде — по желанию авторов. Статьи, присланные в редакцию путем загрузки через официальный сайт журнала, рассматриваются в первую очередь.
3. 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. Статья должна быть подписана всеми авторами.
   Информация об авторах представляется на отдельном листе и содержит следующую информацию: 1) фамилию, имя и отчество полностью; 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 на русском и английском языке: 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. Необходимо указывать квалификацию и происхождение наиболее важных реактивов и приборов. Названия компаний и фирм-производителей следует давать в оригинальной транскрипции. Необходимо указывать информацию о статистических методах, использованных авторами для анализа. Журнал принимает описание клинических исследований, которые проводились в соответствии с принципами Закона «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61 (если эти исследования проводились полностью или частично на территории РФ) и/или принципами «Надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice). Участники исследования должны быть ознакомлены с целями и основными положениями исследования, после чего должны подписать письменно оформленное согласие на участие. Авторы должны предоставить детали вышеуказанной процедуры при описании протокола исследования в разделе «Материалы и методы» и указать, что Этический комитет одобрил протокол исследования;
   в) раздел «Результаты и обсуждение» должен быть написан кратко и логично;
   г) выводы, резюмирующие результаты исследования;
   д) список литературы в алфавитном порядке — на русском и английском языке;
   е) резюме на русском и английском языках. Оформляется в соответствии с типом предоставляемой рукописи: в структурированном резюме 4 раздела (Цель, Материалы и методы, Результаты, Заключение), в неструктурированном резюме приводится описание работы. Объем резюме должен быть не менее 200 слов;
   ж) ключевые слова на русском и английском языках.
   Нумерация страниц начинается с титульного листа.
8. Сокращения должны быть общепринятыми и понятными читателю. Нежелательны сокращения, совпадающие по написанию с другими, имеющими иное значение. Список сокращений и их расшифровки оформляется в соответствии с общепринятыми в научной литературе нормами. Сокращаются часто используемые в рукописи термины (например, АТ, ХСН, ФК) и названия клинических исследований (SOLVD, TIMI, HOPE). В тексте допускаются сокращения единиц измерения, входящих в систему единиц СИ (кг, г, м, см, мм, л, мл, В, Вт, МА, Ки и т.п.).
9. Таблицы помещаются в тексте или в конце статьи. Каждая таблица должна иметь название на русском и английском языке и соответствующую ссылку на нее в тексте. В графах таблиц не должно быть пустот или не поясненных прочерков. Таблицы должны быть компактными, их шапка должна соответствовать содержанию граф, текст шапки также должен дублироваться на английском языке. 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.
10. Все математические формулы должны быть тщательно выверены.

11. 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. К статье может быть приложено минимальное количество рисунков (не более 5) с подрисуночными подписями на русском и английском языке, необходимыми 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. Рисунки нумеруются отдельно от таблиц.
12. Список литературы прилагается к статье на отдельном листе. Не допускаются ссылки на работы, которых нет в списке литературы, и наоборот; ссылки на неопубликованные работы, а также на работы многолетней давности (>10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы. В библиографическом описании приводятся фамилии авторов до трех, после чего, для отечественных публикаций следует указать «и др.», для зарубежных — «et al.». 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.

    С целью повышения цитирования авторов в журнале проводится транслитерация русскоязычных источников с использованием официальных кодировок в следующем порядке: авторы и название журнала транслитерируются при помощи кодировок, а название статьи — смысловая транслитерация (перевод). Все русскоязычные источники литературы должны быть представлены в транслитерованном варианте.

    За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут автор(ы). Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation — NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) NLM: http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine. Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме. Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием; ее можно узнать на сайте издательства либо в списке аббревиатур Index Medicus.
13. Статья должна быть тщательно выверена и отредактирована автором(-ами).
14. Направление в редакцию работ, уже опубликованных или отправленных в другие журналы, не допускается. При появлении подозрения о наличии недобросовестной практики в научной публикации, в своих дальнейших действиях редакция руководствуется принципами, выработанными COPE. Все статьи, присланные в редакцию, будут проверены на антиплагиат. Не допускается превышения количества заимствований более чем на 15%.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. За автором (-ами) сохраняется право использования опубликованного материала, его фрагментов и частей в научных и преподавательских целях.
29. 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.
20. Статьи, оформленные с нарушением вышеизложенных правил, публиковаться не будут.
21. 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), по электронной почте: o_chernova@medarhive.ru или через сайт www.medarhive.ru.

Более подробно правила для авторов изложены на сайте www.medarhive.ru. Телефон редакции: +7 (495) 777-41-17.