

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 (Нижегород)

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 государственный медицинский университет (Курск)

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

Ойоткинова 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,
НИИР им. В.А. Насоновой (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 центр 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



ARCHIVE OF INTERNAL MEDICINE
www.medarhive.ru

ОКТАБРЬ 2016 (№ 5(31))

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: 10.20514/2226-6704-2016-5

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)

Dvoretzky 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 Alexandrovich — 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.



ARCHIVE OF INTERNAL MEDICINE

www.medarhive.ru

OCTOBER 2016 (№ 5(31))

FOUNDER AND PUBLISHER

«SINAPS» LLC

115088, Moscow, Ugreshskaya str., 2-145

info@medarhive.ru

CHIEF EXECUTIVE OFFICER

Chernova Olga Alexandrovna

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: 10.20514/2226-6704-2016-5

СОДЕРЖАНИЕ

Клинические рекомендации

- А.С. Бурлакова, В.В. Василенко, Д.Л. Виноградов*
Основные маркеры аутоиммунных
ревматических болезней и их интерпретация 5

Точка зрения

- В.С. Хазов*
Результат глобальных просчетов
в современной медицине. Стратегия выхода
из научного тупика 12

Лекции

- Н.А. Кошелева, Ю.Н. Мельдина, А.П. Ребров*
Прогностическое значение спекл-трекинг
эхокардиографии при остром инфаркте
миокарда 19

Оригинальные статьи

- М.М. Батюшин, Е.О. Головинова,
Е.С. Левицкая, Л.И. Руденко, А.В. Хрипун*
Анализ распределения объемов жидкостей
организма у больных с острой коронарной
патологией с учетом гипертрофии миокарда
левого желудочка 23

- Е.Г. Кунакбаева, Я.М. Вахрушев*
Изучение реактивной и личной тревожности,
качества жизни у пациентов с диспепсией
в амбулаторно-поликлинических условиях 30

- А.Ю. Черников, Л.Г. Землянский*
Проблема рецидива саркоидоза в практике
поликлинического врача 33

- Я. М. Вахрушев, А. П. Лукашевич*
К вопросу диагностики и патогенетической
терапии энтеропатии у больных желчно-
каменной болезнью 38

- Л.Ю. Ильченко, Л.И. Мельникова,
М.В. Журавлева*
Опыт применения орнитина аспартата
и пробиотика Биофлорум форте
в лечении нетяжелых форм алкогольной
и неалкогольной жировой болезни печени 45

- И.Г. Бакулин, Н.Х. Дианова,
Ю.Г. Сандлер, М.Ю. Простов*
Математические модели прогнозирования
лейкопении и нейтропении у больных
хроническим гепатитом С на фоне
интерферон-содержащих схем 53

Разбор клинических случаев

- Т.В. Адашева, О.И. Нестеренко,
В.С. Заднионченко, М.С. Харьковская,
Е.И. Саморукова*
Клинический случай синдрома Чарджа-
Стросс: трудности диагностики,
терапевтическая тактика 63

- В.В. Резван, Д.Ю. Спирочкин,
А.В. Магнитский, О.Н. Румянцев*
Тетанический криз в неотложной
кардиологии — трудности дифференци-
ального диагноза с острым коронарным
синдромом 70

- М.А. Карнаушкина, В.В. Резван,
С.Е. Шухнин, А.Д. Струтынская,
А.Б. Арутюнова*
Случай рецидивирующей тромбоэмболии
легочной артерии у пациента с обострением
хронической обструктивной болезни
легких 72

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

- Правила для авторов 79

CONTENT

Clinical Guidelines

A. Burlakova, V. Vasilenko, D. Vinogradov
 The main markers of autoimmune rheumatic diseases and their interpretation 5

Point of view

V.S. Hazov
 The result of the global miscounts in modern medicine. Exit strategy from the scientific deadlock 12

Lectures

N.A. Kosheleva, Yu.N.Meldina, A.P. Rebrov
 The spekl-treking predictive value of the echocardiography at the acute myocardial infarction 19

Original article

M.M. Batiushin, E.O. Golovinova, E.S. Levickaja, L.I. Rudenko, A.V. Hripun
 Analysis of the distribution of body fluids volumes in patients with acute coronary pathology with regard to remodeling of the left ventricle myocardium 23

E.G. Kunakbaeva, Y.M. Vahrushev
 The study of reactive and personal anxiety, quality of life in patients with dyspepsia in outpatient department 30

A.Yu. Chernikov, L.G. Zemlyanskych
 The problem of recurrence of sarcoidosis in the practice of outpatient physician 33

Ya.M. Vakhrushev, A.P. Lukashevich
 To the question of diagnostics and pathogenetic therapy of enteropathy in patients with cholelithiasis 38

L.Yu. Ilchenko, L.I. Melnikova, M.V. Zhuravleva
 Experience of ornithine aspartate and probiotics Bioflorum forte in the treatment of non-severe forms of Alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease 45

I.G. Bakulin, N.Kh. Dianova, Yu.G. Sandler, M.Yu. Prostov
 Mathematical models predicting leukopenia and neutropenia in patients with chronic hepatitis c in the background interferon-containing schemes 53

Analysis of clinical cases

T.V. Adasheva, O.I. Nesterenko, V.S. Zadionchenko, M.S. Harkova, E.I. Samorukova
 Clinical case Churg-Strauss syndrome: difficulties in the diagnosis, therapeutic tactics 63

V.V. Rezvan, D.Y. Spirochkin, A.V. Magnitsky, O.N. Rumyantsev
 Tetanic crisis in emergency cardiology — difficulties differential diagnosis of acute coronary syndrome 70

M.A. Karanushkina, V.V. Rezvan, S.E. Shukhnin, A.D. Strutynskaya, A.B. Arutyunova
 The case of pulmonary embolism in a patient with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease 72

N.A. Bylova
 Examination Therapy 78

Instructions for Authors 79

А.С. Бурлакова, В.В. Василенко, Д.Л. Виноградов*

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

ОСНОВНЫЕ МАРКЕРЫ
АУТОИММУННЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ
БОЛЕЗНЕЙ И ИХ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

A. Burlakova, V. Vasilenko, D. Vinogradov*

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

THE MAIN MARKERS OF AUTOIMMUNE RHEUMATIC
DISEASES AND THEIR INTERPRETATION

Резюме

Целью этой работы является систематизация данных о маркерах аутоиммунных ревматических болезней. В статью включена базовая информация с учетом последних рекомендаций от 2014 года. Весь материал представлен в виде таблиц, для удобного использования в повседневной практике любого специалиста.

Ключевые слова: аутоиммунные ревматические болезни, аутоантитела, диагностические маркеры

Abstract

The aim of this work is to systematize of the data on markers of autoimmune rheumatic diseases. The article includes basic information taking the latest recommendations of 2014 into account. All pieces of material are presented in the form of tables for convenient use in daily practice of any specialist.

Key word: autoimmune rheumatic diseases, autoimmune antibodies, diagnostic markers

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-5-5-11

Определение аутоантител является важнейшим инструментом диагностики ревматических аутоиммунных болезней. Надежность, чувствительность и специфичность различных диагностических методов являются постоянным предметом обсуждения. Периодически сводные данные систематизируются в форме международных консенсусов. Подобный документ был опубликован в 2004 г. [1]. Представленная в нем ин-

формация (текст и иллюстрации) была использована при создании отечественных «Национальных рекомендаций по лабораторной диагностике ревматических заболеваний» 2014 г. [2]. Однако в том же 2014 г. появился новый международный документ «Стандартизированные диагностикумы антител: модель для серологии ревматических болезней» [3], который и анализируется в данном сообщении в табличном формате.

Таблица 1. Аутоантитела, используемые для классификации и/или диагностики системных аутоиммунных ревматических болезней

Table 1. Autoantibodies are used to classify and / or diagnosis of systemic autoimmune rheumatic disease

Заболевание/ Disease	Аутоантитела/ Autoantibodies	Включение в диагностические и/или классификационные критерии/ Inclusion in the diagnostic and/or classification criteria
М05 Серо- позитивный ревматоидный артрит/ RA, rheumatoid arthritis	РФ (ревматоидный фактор)/RF (rheumatoid factor) <i>Методы определения:</i> Латекс-агглютинация (норма: < 1:40) Нефелометрия (норма: <15 МЕ/мл) ИФА (норма: <20 МЕ/мл) ДЧ ¹ : 50-90% ДС ² : 80-93%	Классификационные критерии Европейской лиги против ревматизма (EULAR) и Американской коллегии ревматологов (ACR), 2010 г./ 2010 ACR–EULAR classification criteria [4]

¹ ДЧ — диагностическая чувствительность.
² ДС — диагностическая специфичность.

*Контакты/Contacts. E-mail: wind007@mail.ru.

Заболевание/ Disease	Аутоантитела/ Autoantibodies	Включение в диагностические и/или классификационные критерии/ Inclusion in the diagnostic and/or classification criteria
	РФ является недостаточно специфическим маркером РА, так как его обнаруживают в сыворотках и при других РБ³, хронических инфекциях, болезнях легких, злокачественных новообразованиях и т.д. АЦЦП (антитела к циклическому цитруллинированному протеину)⁴/ACPA (anti-citrullinated protein antibodies) <u>Методы определения:</u> ИФА (норма: <5 МЕ/мл) ДЧ: 44-80% ДС: 93-99% АЦЦП полезны для диагностики раннего РА, серонегативного РА, дифференциальной диагностики РА с другими РБ и для прогнозирования тяжелого эрозивного поражения суставов.	
М32 Системная красная волчанка (СКВ)/ SLE, Systemic lupus erythematosus	АНА (Антиядерные антитела)/ANA (antinuclear antibodies) <u>Методы определения:</u> НИФ (норма: < 1:160)⁵ ДЧ: 93% ДС: 49% АНФ — один из основных скрининговых тестов, применяемых для диагностики системных РБ. Положительные результаты рассматривают в качестве обязательных диагностических критериев лекарственной волчанки. Анти-dsДНК (Антитела к двуспиральной ДНК)/Anti-dsDNA (dsDNA, double-stranded DNA) <u>Методы определения:</u> ИФА (норма < 10-12 МЕ/мл) НИФ (норма < 1:10) Метод Farr (норма < 7 МЕ/мл) ДЧ: 57,3% ДС: 97,4% Тестирование антител к двуспиральной ДНК полезно для диагностики СКВ у пациентов с положительными результатами определения АНФ. Наличие антител к двуспиральной ДНК считают обязательным диагностическим критерием СКВ, однако оно не позволяет достоверно прогнозировать обострения СКВ. Анти-Sm (Анти-Smith) Антитела к Smith-антигену. Целевой антиген — полипептиды, связанные с малыми ядерными РНК⁶)/Anti-Sm (anti-Smith (Anti-Sm) antibodies. Target antigen — Coreproteins of snRNPs, or small nuclear ribonucleic proteins) <u>Методы определения:</u> ИФА (норма < 25 Ед/мл) ДЧ: 8-20% ДС: 99% Антитела к Smith-антигену считают специфическим серологическим маркером СКВ. Положительные результаты определения данных антител входят в число лабораторных критериев диагноза СКВ, однако не имеют пользы для оценки активности и характеристики субтипов болезни. Анти-SSA/Ro (Антитела к SSA/Ro-антигену)⁷/Anti-SSA/Ro <u>Методы определения:</u> ИФА (норма < 25 Ед/мл) Антитела к SSA/Ro-антигену обнаруживают в сыворотках 30-50% больных СКВ. При беременности определение уровня антител в сыворотке крови полезно для прогнозирования риска развития неонатального волчаночноподобного синдрома. У больных СКВ положительные результаты тестирования антител ассоциируют с фотосенсибилизацией, синдромом Шегрена и гиперпродукцией РФ.	Классификационные критерии Американской коллегии ревматологов 1997 г./ 1997 ACR classification criteria [5]

³ РБ — ревматические болезни.

⁴ АЦЦП относят к гетерогенной группе аутоантител, которые распознают антигенные детерминанты филларгина и других белков, содержащих атипичную аминокислоту цитруллин. Цитруллинированные белки образуются в результате посттрансляционной модификации остатков аргинина под действием фермента пептидиларгинин деимидазы.

⁵ В отечественной литературе при тестировании АНА методом НИФ их традиционно обозначают как антиядерный фактор (АНФ).

⁶ Smith-антиген состоит из 5 малых ядерных РНК (U1, U2, U4, U5, U6), связанных с 11 и более полипептидами (70kd, A, B/B', C, C', D, E, F,G). При СКВ антитела к Smith-антигену реагируют с B/B' и D полипептидами, общими для U1, U2, U4/U6-малого ядерного рибонуклеопротеина, участвующих в сплайсинге прематричной РНК.

⁷ SS-A/Ro (Robert)- антиген — полипептиды 60 kDa и 52kDa, образующие комплекс с RoРНК (hY1, hY3, hY5).

⁸ SS-B/La (Lane)-антиген — нуклеолазатический комплекс 48kDa фосфопротеина сRoРНК (hY1-hY5), являющийся терминальным транскрипционным фактором для РНК полимеразы III. AT к Smith-антигену; SS-A/Ro, SS-B/La относятся к группе антител к экстрагируемым ядерным антигенам.

Заболевание/ Disease	Аутоантитела/ Autoantibodies	Включение в диагностические и/или классификационные критерии/ Inclusion in the diagnostic and/or classification criteria
	Анти-SS-B/La (Антитела к SSB/La-антигену)⁸ также известны как: анти-SSB антитела, Шёгрен синдром В антитела, синдром Шёгрена В антитела, антитела ассоциированные только с синдромом Шёгрена. Антиген синдрома Шёгрена типа В также известен как волчаночный La белок, который у человека кодируется геном SSB/Anti-SSB/La(Anti La (SSB)) antibody is also known as: Anti SSB antibodies, Sjogren Syndrome B antibodies; Sjogren's syndrome B antibodies are associated with Sjogren's syndrome only. Sjögren syndrome type B antigen (SS-B) also known as Lupus La protein is a protein that in humans is encoded by the SSB gene <u>Методы определения:</u> ИФА(норма < 25 Ед/мл) Антитела обнаруживаются у 20% больных СКВ. При СКВ гиперпродукция антител к SSB/La коррелирует с низкой частотой поражения почек. АКЛ (антитела к кардиолипину)/aCL (anti-cardiolipin antibodies)	
М34 Системный склероз/ SSc, Systemic sclerosis	АНА (Антиядерные антитела)/ANA (antinuclear antibodies) <u>Методы определения:</u> НИФ (норма: < 1:160) ДЧ: 85% ДС: 44% Анти-ТороI (Антитела к топоизомеразе I, ДНК топоизомеразы 1 (также известные как Scl70))/Anti-Toro I (Toro I, DNA topoisomerase 1 (also known as Scl70)) <u>Методы определения:</u> Контриммуноэлектрофорез, двойная иммунодиффузия, иммуноблоттинг. ИФА (норма < 25 Ед/мл). ДЧ: 20-40% ДС: 90-100% Обнаружение антител к топоизомеразе I полезно для диагностики системной склеродермии, прогнозирования диффузного поражения кожи, высокой вероятности развития рентгеновских признаков легочного фиброза и нарушения функциональных легочных проб. Анти- CENP-A,-B,-C (Антицентромерные антитела, антитела к центромерному нуклеопротеину-A, центромерному нуклеопротеину-B, к центромерному нуклеопротеину-C)/Anti-CENP-A; anti-CENP-B; anti-CENP-C (CENP, centromere protein) <u>Методы определения:</u> НИФ (норма < 1:160) ДЧ: 19-33% ДС: 90-99,9% Определение антицентромерных антител полезно для диагностики системной склеродермии, особенно CREST синдрома; полезно для прогнозирования очагового поражения кожи и низкой вероятности развития рентгеновских признаков легочного фиброза. Анти-RNAP (Антитела к РНК-полимеразе III)/Anti-RNAP (RNAP, RNA polymerase III) <u>Методы определения:</u> Двойная иммунодиффузия, метод радиоиммунопреципитации. ДЧ: 10-50% ДС: 94-98% Антитела к РНК-полимеразе III относятся к группе антиядерных антител. Их значение для диагностики и прогнозирования течения системной склеродермии ограничено.	Классификационные критерии 1988 г./ 1988 classification criteria [6]
Болезнь Шёгрена/ Sjögren's syndrome	Антитела к SSA/Ro-антигену/Anti-SSA/Ro Антитела к SSB/La-антигену/Anti-SSB/La РФ (ревматоидный фактор)/RF (rheumatoid factor) АНА (антиядерные антитела)/ANA(antinuclear antibodies)	Классификационные критерии Американской коллегии ревматологов 2012 г./ 2012 ACR classification criteria [7]

Заболевание/ Disease	Аутоантитела/ Autoantibodies	Включение в диагностические и/или классификационные критерии/ Inclusion in the diagnostic and/or classification criteria
Смешанное заболевание соединительной ткани (СЗРТ)/ Mixed connective tissue disease	Анти-U1PHK (Антитела к U1-рибонуклеопротейну) ⁹ /Anti-U1 RNP (U1 RNP, U1 ribonucleoprotein) <u>Методы определения:</u> ИФА (норма < 25 Ед/мл) ДЧ: 95-100% ДС: 98% Выявление данных антител в высоких титрах полезно для диагностики СЗСТ, но не имеет пользы для оценки активности патологического процесса и прогнозирования риска развития обострений заболевания	Диагностические критерии 1996 г./ 1996 diagnostic criteria [8]
Недифференцированное заболевание соединительной ткани/ Undifferentiated connective tissue disease	АНА (антиядерные антитела)/ANA(antinuclear antibodies)	Предварительные классификационные критерии 1997 г./ 1997 preliminary classification criteria [9]
Антифосфолипидный синдром/ Anti-phospholipid syndrome	ВА (волчаночный антикоагулянт)/LA (lupus anticoagulant) <u>Методы определения:</u> Определяют в плазме в 2 и более исследованиях с интервалом не менее 12 нед. стандартным методом, включающим несколько этапов. ДЧ: 29-59% ДС: 81-86% ВА полезен для диагностики антифосфолипидного синдрома, для прогнозирования риска развития тромботических осложнений. Является наиболее полезным прогностическим тестом в отношении повторных потерь плода. АКЛ (антитела к кардиолипину) ¹⁰ /aCL(anti-cardiolipin antibodies) <u>Методы определения:</u> ИФА (норма: IgG АКЛ — от 0,7 до 23 GPL(ДЧ:45-68%,ДС:70-75%); IgM АКЛ — от 0,6 до 26,0 MPL(ДЧ:35-69%,ДС:72-81%)) АКЛ недостаточно специфичны для диагностики АФС, однако при высоких титрах полезны для прогнозирования риска развития тромботических осложнений. Anti-β ₂ GPI (β ₂ GPI,β ₂ glycoprotein I) Анти-αβ ₂ ГПИ (Антитела к αβ ₂ -гликопротеину 1) <u>Методы определения:</u> ИФА (норма: от 9,0 до 11,0 Ед/мл) ДЧ: 23-60% ДС: 83-97% Диагностическая точность результатов определения IgG/IgM β ₂ -ГПИ при АФС выше, чем у АКЛ и ВА, однако исследование данных антител не стандартизировано на международном уровне. Также определение данных антител полезно для прогнозирования повторных потерь плода.	Соглашение о классификационных критериях 2006 г./ 2006 consensus classification criteria [10]
ANCA-associated vasculitides/ АНЦА-ассоциированные васкулиты	Анти-αβ ₂ -ГПИ (Антитела к αβ ₂ -гликопротеину 1)/Anti-β ₂ GPI (β ₂ GPI,β ₂ glycoprotein I) <u>Методы определения:</u> ИФА (норма: от 9,0 до 11,0 Ед/мл) ДЧ: 23-60% ДС: 83-97% Диагностическая точность результатов определения IgG/IgM β ₂ -ГПИ при АФС выше, чем у АКЛ и ВА, однако исследование данных антител не стандартизировано на международном уровне. Также определение данных антител полезно для прогнозирования повторных потерь плода. АНЦА (антинейтрофильные цитоплазматические антитела)/ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies)	Соглашение о классификационных критериях 2007 г./ 2007 consensus classification criteria [11]

⁹ АТ к U1-рибонуклеопротейну реагируют с белковыми компонентами (70kDa, AиС) U1 малого ядерного рибонуклеопротейна.

¹⁰ АКЛ, ВА, ложноположительная реакция Вассермана — характерны для АФС, который развивается у 20-30% больных СКВ.

Заболѣвание/ Disease	Аутоантитѣла/ Autoantibodies	Включѣние в диагностичѣ- ские и/или классификаци- онные критерии/ Inclusion in the diagnostic and/or classification criteria
<i>Методы опредѣления:</i> ИФА (норма < 5,0-20,0 Ед/мл) НИФ (норма < 1:16) Опредѣленіе цитоплазматических АНЦА методом НИФ полезны для диагностики гранулематоза Вегенера (ДЧ: 63-91%, ДС: 95-99%), для прогнозирования обостреній гранулематоза Вегенера на фоне ремиссии болѣзни. Опредѣленіе АНЦА методом НИФ в сочетаніи с ИФА полезно для диагностики микроскопического полиангиита, диффузного серповидного гломерулонефрита и идиопатического альвеолярного геморрагического синдрома. Анти-PR3 (Антитѣла к протеиназе-3, цитоплазматические АНЦА, реагирующие с протеиназой 3)/Anti-PR3 (PR3, proteinase 3) Чаще данные антитѣла выявляют при гранулематозѣ Вегенера (80-90%) и микроскопическом полиангиитѣ (40-50%), значительно реже при узелковом полиартериитѣ (5-10%), синдромѣ Чарджа-Стросса (10%) и диффузном серповидном гломерулонефритѣ (N07)(5-10%). Анти-MPO (Антитѣла к миѣлопероксидазѣ, перинуклеарные АНЦА, реагирующие с миѣлопероксидазой)/Anti-MPO (MPO, myeloperoxidase) Чаще данные антитѣла выявляются при синдромѣ Чарджа-Стросса (70-80%), диффузном серповидном гломерулонефритѣ (65-75%) и микроскопическом полиангиитѣ (40-50%), значительно реже при синдромѣ Гудпасчера (20-30%), гранулематозѣ Вегенера (5-10%), узелковом полиартериитѣ (5-10%).		

Таблица 2. Аутоантитѣла, ассоциированные с клинической манифестацией системных аутоиммунных ревматических болѣзней

Table 2. Autoantibodies associated with clinical manifestation of systemic autoimmune rheumatic diseases

Антитѣла/ Antibodies	Ассоциированные с ними болѣзни/ The associated disease	Соответствие клинической манифестации/ Compliance with clinical manifestation
Анти-топоизомераза I (Антитѣла к топоизомеразѣ I)/ [Anti-topoisomerase I]	ССК (системная склеродермия)/ [SSc (Systemic sclerosis)]	ИЗЛ (интерстициальное заболѣвание легких), язвы пальцев, диффузное поражение кожи, поражение сердца/ [ILD (interstitial lung disease), digital ulcers, diffuse skin involvement, heart involvement] [12]
Анти-CENP-A,-B,-C (Антицентромерные антитѣла -A, -B, -C)/ [Anti-CENP-A, -B, -C]	ССК (системная склеродермия)/ [SSc (Systemic sclerosis)]	ЛАГ (легочная артериальная гипертензия), поражение кишечника, язвы пальцев, лимитированное поражение кожи/ [PAH (pulmonary arterial hypertension), bowel involvement, digital ulcers, limited skin involvement] [12]
Анти-РНК-полимераза III (Антитѣла к РНК-полимеразѣ III)/ [Anti-RNA polymerase III]	ССК (системная склеродермия)/ [SSc (Systemic sclerosis)]	СПК (склеродермический почечный криз), крепитация сухожилий, тяжелое диффузное поражение кожи/ [SRC (scleroderma renal crisis), tendon friction rubs, severe diffuse skin involvement] [12]
Анти-U3-РНП ¹¹ (Антитѣла к U3-рибонуклеопротеину, фибрилларину)/ [Anti-U3 RNP]	ССК (системная склеродермия)/ [SSc (Systemic sclerosis)]	ЛАГ, миозит, поражение сердца, диффузное поражение кожи/ [PAH (см. выше), myositis, heart involvement, diffuse skin involvement] [12]

¹¹ Антинуклеолярные антитѣла — группа склеродермических антитѣл, включающая антитѣла к РМ-Scl, U3-РНП, Th/To и семейство РНК-полимераз I,II,III.

9

Антитела/ Antibodies	Ассоциированные с ними болезни/ The associated disease	Соответствие клинической манифестации/ Compliance with clinical manifestation
Анти-U1-RNP (Антитела к U1-рибонуклеопротейну)/ [Anti-U1 RNP]	Системная склеродермия, перекрестный синдром ССД/полимиозит (системная склеродермия/полимиозит), СКВ (системная красная волчанка), СЗСТ (смешанные заболевания соединительной ткани)/ [SSc (Systemic sclerosis), SSc/PM overlap(systemic sclerosis / polymyositis), SLE (systemic lupus erythematosus), MCTD (mixed connective tissue disease)]	Миозит, ЛАГ, артрит, ограниченные поражения кожи/ [Myositis, PAH (см. выше), arthritis, limited skin involvement] [42]
Анти-PM-Scl (антитела к нуклеолярному протеиновому комплексу)/ [Anti-PM-Scl]	Полимиозит/дерматомиозит, перекрестный синдром ССД/миозиты (ССД, системная склеродермия)/ [PM/DM (polymyositis/ dermatomyositis), SSc/myositis overlap (SSc, systemic sclerosis)]	Миозит, ограниченные поражения кожи/ [Myositis, limited skin involvement] [42]
Анти-Th/To (Антитела кTh/To-рибонуклеопротейнам)/ [Anti-Th/To]	ССД (системная склеродермия)/ [SSc (Systemic sclerosis)]	ЛАГ, ИЗЛ, поражение кишечника, ограниченные поражения кожи/ [PAH, ILD, bowel involvement, limited skin involvement] [42]
Анти-U11/U12 (Антитела к U11/U12-рибонуклеопротейнам)/ [Anti-U11/U12]	ССД (системная склеродермия)/ [SSc (Systemic sclerosis)]	ИЗЛ/[ILD]
АМА (антитела к митохондриям, антимитохондриальные антитела)/ [Anti-mitochondria]	Первичный билиарный цирроз/Лимитированная кожная форма ССД и перекрестный синдром первичный билиарный цирроз/ССД/ [PBC/lcSSc (primary biliary cirrhosis / lcSSc, limited cutaneous SSc) and PBC/SS overlap (primary biliary cirrhosis /systemic sclerosis)]	Первичный билиарный цирроз/ [Primary biliary cirrhosis] [43]
Анти-Ku/[Anti-Ku]	СКВ, ССД (системная склеродермия), СКВ/полимиозит/ССД и перекрестный синдром полимиозит/ССД/ [SLE, SSc (systemic sclerosis), SLE/PM/SSc and PM/SSc overlap]	Миозит, артрит/ [Myositis, arthritis] [42]
Анти-dsДНК (Антитела к двуспиральной ДНК)/[Anti-dsDNA]	СКВ (системная красная волчанка)/ [SLE(systemic lupus erythematosus)]	Нефрит, обострение заболевания/ [Nephritis, disease activity] [44]
Анти-SS-A/Ro (Антитела к SSA/Ro-антигену, антитела к полипептидам 60kDa, 52kDa/TRIM24); Анти-SS-B/La (Антитела к SSB/La-антигену)/ [Anti-SSA/Ro (60 & 52/TRIM24); Anti-SSB/La]	СКВ (системная красная волчанка), СИП (синдром Шёгрена), ПККВ (подострая кожная красная волчанка)/ [SLE(systemic lupus erythematosus), SS (Sjögren's syndrome), SCLE (subacute cutaneous lupus erythematosus)]	Гематологические нарушения, фотосенсибилизация, неонатальная волчанка, дефицит протеина C2/ [Haematological disorder, photosensitivity, neonatal lupus, C2 deficiency] [45]
Анти-аминоацил-тРНК-синтазы ¹² (анти-Jo1, анти-PL7, анти-PL12, анти-EJ, анти-OJ, анти-KS, анти-Zo, анти -YRS)/ [Anti-aminoacyl-tRNA synthetases (anti-Jo1, -PL7, -PL12, -EJ, -OJ, -KS, -Zo, -YRS)]	Полимиозит/дерматомиозит/ [PM/DM(polymyositis/ dermatomyositis)]	Миозит, ИЗЛ, «рука механика» ¹⁵ / [Myositis, ILD, mechanic's hands] [46]
Анти-рибосомальный-Р-протеин/ [Anti-ribosomal protein]	СКВ (системная красная волчанка)/ [SLE(Systemic lupus erythematosus)]	Манифестация нервно-психическими расстройствами/ [Neuropsychiatric manifestations] [47]
Анти-гистоны (антитела к гистонам)/ [Anti-histones]	СКВ (системная красная волчанка)/ [SLE(Systemic lupus erythematosus)]	Лекарственно индуцированная красная волчанка/[Drug-induced lupus] [48]

¹² Миозит-специфические антитела реагируют с различными ядерными и цитоплазматическими антигенами.

¹⁵ «Рука механика» — шелушение и трещины кожи на кончиках пальцев рук.

Антитела/ Antibodies	Ассоциированные с ними болезни/ The associated disease	Соответствие клинической манифестации/ Compliance with clinical manifestation
Анти-нуклеосомы (антитела к нуклеосомам)/ [Anti-nucleosomes]	СКВ (системная красная волчанка), АФС (антифосфолипидный синдром)/ [SLE(Systemic lupus erythematosus), APS (anti-phospholipid syndrome)]	Лекарственно индуцированная красная волчанка, нефрит, активность заболевания/ [Drug-induced lupus, nephritis, disease activity] [49]
Анти-C1q (Антитела к белкам системы комплемента)/[Anti-C1q]	СКВ (системная красная волчанка)/ [SLE(Systemic lupus erythematosus)]	Нефрит/ [Nephritis] [20]
АЦЦП (антитела к циклическим цитруллинированным пептидам)/ [Anti-citrullinated proteins]	РА (ревматоидный артрит)/ [RA (rheumatoid arthritis)]	Тяжелое течение/ [Severe disease] [24]
ВА (волчаночный антикоагулянт), АКЛ (антитела к кардиолипину), Анти-β ₂ ГП1 (Антитела к αβ ₂ -гликопротеину 1)/ [LA (lupus anticoagulant), aCL (anti-cardiolipin antibodies), anti-β ₂ GPI (β ₂ GPI, β ₂ glycoprotein I)]	АФС (антифосфолипидный синдром) / [APS (anti-phospholipid syndrome)]	Тромбоз, выкидыши/ [Thrombosis, miscarriages] [40]

A

Список литературы/References:

1. Allan S.W. et al. Cutting edge diagnostics in rheumatology: the Role of Patients, Clinicians, and Laboratory Scientists in Optimizing the Use of Autoimmune Serology. Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research). 2004; 51(2): 291–298.

2. Александрова Е.Н., Новиков А.А. Национальные рекомендации по лабораторной диагностике ревматических заболеваний. 2014; 48 с. 2
Aleksandrova E.A., Novikov A.A. National recommendations for the laboratory diagnosis of rheumatic diseases. 2014; 48 p. [in Russian].

3. Meroni P.L., Biggioggero M., Pierangeli S.S., Sheldon J., et al. Standardization of autoantibody testing: a paradigm for serology in rheumatic diseases. NatureReviewsRheumatology. 2014; 10: 35–43.

4. Aletaha D.et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010; 62: 2569–2581.

5. Hochberg M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1997; 40: 1725.

6. LeRoy E.C.et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. J. Rheumatol. 1988; 15: 202–205.

7. Shiboski S.C.et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. Arthritis Care Res. 2012; 64: 475–487.

8. Amigues J.M., Cantagrel A., Abbal M. et al. Comparative study of 4 diagnosis criteria sets for mixed connective tissue disease in patients with anti-RNP antibodies. Autoimmunity Group of the Hospitals of Toulouse. J. Rheumatol. 1996; 23: 2055–2062.

9. Mosca M., Neri R., Bombardieri S.Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a review of the literature and a proposal for preliminary classification criteria. Clin. Exp. Rheumatol. 1999; 17: 615–620.

10. Miyakis S. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J. Thromb. Haemost. 2006; 4: 295–306.

11. Watts R. et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. Ann. Rheum. Dis. 2007; 66: 222–227.

12. Nihtyanova S.I., Denton C.P. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. Nat. Rev. Rheumatol. 2010; 6: 112–116.

13. Hirschfield G.M. Diagnosis of primary biliary cirrhosis. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol 2011; 25: 701–712.

14. Munoz L.E., Gaipil U.S., Herrmann M. Predictive value of anti-dsDNA autoantibodies: importance of the assay. Autoimmun. Rev. 2008; 7: 594–597.

15. Oke V., Wahren-Herlenius M. The immunobiology of Ro52 (TRIM21) in autoimmunity: a critical review. J. Autoimmun. 2012; 39: 77–82.

16. Mimori T., Imura Y., Nakashima R., Yoshifuji H. Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathy: an update on clinical and pathophysiological significance. Curr. Opin. Rheumatol. 2007; 19: 523–529.

17. Hanley J.G. et al. Autoantibodies and neuropsychiatric events at the time of systemic lupus erythematosus diagnosis. Arthritis Rheum. 2008; 58: 843–853.

18. Katz U., Zandman-Goddard G. Drug-induced lupus: an update. Autoimmun. Rev. 2010; 10: 46–50.

19. Gomez-Puerta J.A., Burlingame R.W., Cervera R. Anti-chromatin (anti-nucleosome) antibodies: diagnostic and clinical value. Autoimmun. Rev. 2008; 7: 606–611.

20. Pickering M.C., Botto M. Are anti-C1q antibodies different from other SLE autoantibodies. Nat. Rev. Rheumatol. 2010; 6: 490–493.

21. Willemze A., Trouw L.A., Toes R.E., Huizinga T.W. The influence of ACPA status and characteristics on the course of RA. Nat. Rev. Rheumatol. 2012; 8: 144–152.

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 14.04.2016 г.

11

В.С. Хазов*

ГБУЗ РК «Воргашорская больница», Воркута, пос. Воргашор, Россия

РЕЗУЛЬТАТ ГЛОБАЛЬНЫХ ПРОСЧЕТОВ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ. СТРАТЕГИЯ ВЫХОДА ИЗ НАУЧНОГО ТУПИКА

V.S. Hazov*

«Vorgashor Hospital», Vorkuta, Vorgashor, Russia

THE RESULT OF THE GLOBAL MISCOUNTS IN MODERN MEDICINE. EXIT STRATEGY FROM THE SCIENTIFIC DEADLOCK

Резюме

Всем людям, в том числе и представителям медицины, всегда было привычно осознавать аксиому: если есть живой человек, значит, он должен болеть, стареть и в итоге умирать. В то же время в перспективных планах медицины указано, что она должна добиться того, чтобы человек перестал болеть, долго не старел и продолжительно жил. Понятно, что для осуществления поставленной задачи надо, как минимум, иметь реальные знания об истинных причинах и механизмах развития болезней. Автор пытается разобраться, есть ли у современной медицины методы и инструменты, позволяющие получить базовые представления об этиологии и патогенезе любой патологии, и приходит к выводу, что таких знаний пока что нет. Предлагается обратить внимание на функциональный системный анализ и сделать его базовым методом в изучении патологии человека.

Ключевые слова: метод клинико-анатомических сопоставлений (КАС), метод функционального системного анализа (ФСА), академик П.К.Анохин, смена парадигм в медицине.

Abstract

To all people, including representatives of Medicine, it was accustomed to recognize the axiom: if there is an alive man, it means that he/she must ill, grow old and as a result — die. At the same time in the long-term plans of Medicine stated that it should achieve the aim, that man wouldn't be ill, grow old for a long time and live long. It's clear, that to realize the goal, it is necessary, at the least, to have real knowledge about true reasons and mechanisms of diseases development. The author tries to understand, if modern Medicine has such methods and instruments, allowing him to get basic notion about etiology and pathogenesis of any pathology and he comes to the conclusion, that there is no such knowledge yet. It is offered to pay attention to the functional and systematic analysis and to use it, as the basic method in studying man's pathology.

Key words: method of clinic and anatomic comparison, method of functional and systematic analysis, academician P.K. Anokhin, change of paradigms in Medicine.

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-5-12-18

АРД — акцептор результата действия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КАС — клинико-анатомические сопоставления, ПД — потенциал действия, ФС — функциональная система, ФСА — функциональный системный анализ, ХНБ — хронические неинфекционные болезни, ХНЗЛ — хронические неспецифические заболевания легких

В настоящее время, в XXI просвещенном веке приходится констатировать факт наличия у населения всего мира, у каждого человека с определенного возраста, а нередко и с младенчества, огромного количества самых различных болезней. Надо признать, что структура заболеваемости и смертности, по не совсем понятным причинам, с течением времени меняется. Относительно недавно бушевали инфек-

ционные болезни, ревматизм. В последние десятилетия на первое место вышли хронические неинфекционные болезни (ХНБ), такие, как атеросклероз с его многочисленными клиническими проявлениями, рак, гипертоническая болезнь, ИБС, хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ), ожирение, сахарный диабет и другие, ранее редко встречающиеся болезни. Возникает парадоксальная

*Контакты/Contacts. E-mail: vladhasov@rambler.ru

ситуация: с ростом наших знаний в медицине, повышением возможностей в профилактике, диагностике и лечении любых болезней, общая заболеваемость не только не уменьшается, а в большинстве случаев растет. Соответственно практически не увеличивается в должном диапазоне и продолжительность жизни. К примеру, до 100-110 лет в мире доживают немногие, пораженные одновременно десятком болезней, дряхлые люди. На этом фоне кажется сказочной и недостижимой хорошо всем известная глобальная стратегическая задача медицины — полная ликвидация абсолютно всех болезней человека и продление активной, полнокровной, творческой жизни населения планеты на значимый период, не ограниченный какими-то жалкими 100-110 годами. И продления жизни не старчески истощенного, вызывающего сострадание индивидуума, а полного сил человека. Вопрос, будет ли вообще ограничена продолжительность жизни, мы оставляем за рамками этой статьи. Что же мы видим в реальности? Есть ли ощущение хотя бы очень медленного уменьшения больных и увеличения здоровых людей? Нет, мы видим расширение заболеваемости и ранней смертности повсеместно. И в развивающихся, и в высокоразвитых странах с небольшими, в целом малосущественными поправками. Может в связи с огромными профилактическими усилиями нас ожидает в недалеком будущем долгожданное оздоровление населения? И тут разочарование. Прогноз отдельных групп ученых (Heidenreich P. et al., 2011) таков, что к 2030 году распространенность, например, ишемической болезни сердца (ИБС) увеличится на 9,3%, что умножит прямые медицинские затраты почти на 200% [24].

Между тем медицина, в принципе, знает ответ на вопрос, как добиться выполнения поставленной выше стратегической задачи. Надо всего лишь точно знать причину и условия возникновения любой болезни, т.е. ее истинную этиологию, и основной, первоначальный этап механизма развития исследуемой болезни, т.е. ее истинный патогенез. А уже на основе этих фундаментальных знаний остается найти единственно верное лечение, обязательно ведущее к неперемennomu выздоровлению. Просим еще раз обратить внимание: не к ремиссии, т.е. временному приостановлению болезнетворного процесса, а к его полному выздоровлению. Одновременно будет развиваться и реальная профилактика болезни, а не борьба с «завязанными глазами» с мифическими «факторами риска». Истинная профилактика отличается от лечения лишь тем, что эффективно предупреждает на основе точных знаний этиологии и патогенеза саму возможность развития болезни. Тесно сплетена с профилактикой и лечением диагностика патологического процесса. Но когда будут известны основы формирования любой болезни, диагности-

ка займется не констатированием уже начавшейся болезни в любой, хоть и доклинической, стадии, а поиском и уточнением таких показателей, которые укажут лишь на потенциальную возможность в будущем развития той или иной болезни и передаче этих сведений профилактическому направлению [15]. Однако, как стало понятно в последнее время, ликвидация болезней и увеличение продолжительности жизни, хоть и взаимосвязаны, но отнюдь не предполагают связь прямопропорциональную. Необходимы дальнейшие шаги в изучении чрезвычайной устойчивости, так называемой возрастной компоненты смертности [11].

Так или иначе, стратегические приоритеты в развитии общей патологии расставлены. Осталось выяснить, какими методами владеет, и на какой теоретической платформе базируется современная медицина. Необходимо тщательно и беспристрастно проанализировать имеющиеся базовые методы и дать окончательный ответ, способны ли они в обозримом будущем выполнить свое предназначение — искоренить все болезни и в достаточной мере увеличить продолжительность жизни всего человечества.

В своих предыдущих работах мы показали, что современная медицина базируется на методе клинко-анатомических сопоставлений (КАС). На этом базовом методе возникли многочисленные концепции, объясняющие как, по их мнению, идет формирование болезней. Более того, у каждой болезни имеются собственные теории, зачастую противоречащие друг другу. Однако абсолютно все концепции и теории, базирующиеся на методе КАС, придерживаются одного незыблемого принципа: любая болезнь начинается с повреждения каких-то анатомо-морфологических структур. Повреждение вызывает нарушение функции этих структур и проявляется клинически определенным набором симптомов и синдромов. И в обратном направлении, т.е. появления в начале каких-то функциональных нарушений, которые приводили бы к структурным деформациям и клиническим коррелятам, никакая болезнь принципиально начинаться не может. Сегодня вести исследования по последнему варианту означает заниматься ненаучной фантастикой, фэнтези [17, 18, 19, 22]. И все же громадные усилия мировой медицины в русле общепринятой схемы: структурные повреждения (места полома) → последующие функциональные нарушения → клиника к положительному результату не привели. Практически все население планеты как болело, так и продолжает усердно болеть самыми различными заболеваниями. Исследования этого, казалось бы, странного положения дел в медицине, проведенные нами, показали, что метод КАС и

все методики, созданные на его основе, способны развивать эту науку лишь только в горизонтальной плоскости, только «вширь», обнаруживая все новые и новые проявления болезней на все более тонких, интимных уровнях. Но, как твердо было установлено и многократно повторено, совершенствование знаний о механизме болезни на клеточном и более глубоких уровнях в живом организме не ведет к расшифровке ее причин. Рассмотрение изменений какого-либо уровня в отрыве от остальных уровней более высокого порядка есть подмена общего частным. В результате сущность проблемы скрывается под многообразием проявлений общего через конкретное и особенное [5, 10]. Исследование патологии на молекулярном уровне только создает видимость развития медицины «вглубь», к истинным, сакральным истокам любой болезни. Но это только видимость, это все — то же горизонтальное ознакомление с болезнью, движение «вширь». А вот для следующего шага, для проникновения «вглубь» любой патологии, к ее этиологии и первоначальному этапу патогенеза, методик и инструментов еще до настоящего времени не было. Метод КАС такими атрибутами не обладал, потому и не вскрыл за все время его использования этиологию и патогенез ни одной болезни. В попытках обнаружения основ патологии метод КАС добрался до проблемы «черного ящика». Т.е. исследователю было хорошо известно, какие факторы воздействуют на организм и что получается при неблагоприятном варианте такого воздействия. Но как, по каким правилам, и какими путями происходило формирование неблагоприятного результата — было абсолютно непонятно. Например, при ИБС на «входе» в черный ящик фиксируются атеросклероз коронарных артерий, длительный их спазм, нарушение реологических свойств крови, протекающей через сердце, гипертония, курение, малоподвижный образ жизни, ожирение, сахарный диабет, стрессы, а на «выходе» из черного ящика — различные клинические формы ИБС [12, 22]. Проблема «черного ящика» высветила ясное понимание решения предстоящей задачи. Необходимо было выяснить внутреннюю структуру любого «черного ящика», изучить особенности работы этой внутренней структуры и разобраться в принципах ее функционирования. Понять, почему в одних случаях прохождение внешних воздействий трансформировалось в нормальные физиологические процессы, осуществляя необходимый обмен организма со средой веществом и энергией. В других же случаях что-то шло не так, как было нужно, и формировалась болезнь. Общим патологам, в целом, стало понятно, что метод КАС не способен по принципиальным конструктивным особенностям разобраться в строении и функции «черного ящика», т.е. проникнуть внутрь к истокам любой болезни. Поэтому встал

вопрос о поиске новой философии патологических и физиологических процессов, разработки принципиально иной теоретической платформы и новых методов, способных вывести медицину из очередного научного тупика. Это позволило бы осуществить назревающий и так необходимый сегодня научный прорыв в медицине и выйти к истокам любой болезни [16, 20].

Новый философский взгляд на происхождение любой болезни и новая научно-практическая трактовка их сущности появились в первой половине XX века. Мы имеем в виду теорию функциональной системы (ФС), разработанную академиком П.К. Анохиным. Однако она оказалась «замаскированной» большим количеством теорий и концепций, использующих аналогичные термины, в русле набирающего широкую известность во всем мире, так называемого системного анализа или системного подхода к изучению самых различных явлений в мире. Вся эта околосистемная шелуха мало чем отличалась друг от друга и реально ничего не привнесла в развитие медицины. Напротив, теория ФС П.К. Анохина практически перевернула научные представления о сущности физиологии и патологии живого. В чем же состояла принципиальная новизна этой теории? Все началось с того, что академик П.К. Анохин внес кардинальное уточнение в теорию системного анализа. Любая система, называемая системной, обязана иметь системообразующий фактор. По мнению П.К. Анохина, определение этого показателя является ключевым фактором, дающим смысл, как самому специфическому понятию «система», так и всей стратегии его применения в теории и практике. Без идентификации системообразующего фактора ни одна концепция по теории систем не может быть плодотворной [4]. Прорабатывая этот вопрос, академик П.К. Анохин пришел к важнейшему открытию. Он сделал гениальное заключение, что таким универсальным системообразующим фактором в живых организмах является необходимый в данный момент результат, для получения которого, собственно, и собирается система. Требуемый результат мгновенно отбирает конкретные элементы и процессы, зачастую из разных анатомических областей и включает их в работу в нужной последовательности и с нужным усилием. Анохинский функциональный системный анализ (ФСА) занимается изучением не здоровых или поврежденных структур, и не их взаимосвязями. Анализированию и всеми манипуляциями при этом подвергается результат, полученный активно собранными в единый комплекс элементами. П.К. Анохин изложил суть своей системы в четырех вопросах, на которые была обязана в норме ответить его ФС: 1 — какой результат должен быть получен? 2 — когда именно должен быть получен результат?

3 — взаимодействием каких элементов и процессов должен быть получен результат? 4 — как система убеждается в достаточности полученного результата? В этих вопросах выражено все то, ради чего формируется система [1, 2, 4]. Анализ получения результата системой позволил П.К. Анохину раскрыть схему внутреннего строения любой ФС. В этой схеме все ФС, независимо от количества задействованных элементов и их значимости в физиологической иерархии, состоят из универсальных, структурно и функционально обособленных блоков или сегментов: афферентного синтеза, аппарата принятия решения, эфферентного синтеза, периферического рабочего комплекса, непосредственно создающего необходимый в каждой конкретной ситуации результат, обратной афферентации от полученного результата и акцептора результата действия (АРД), оценивающего достаточность совершенного системой действия [3, 5]. П.К. Анохин расширил понятие функции, освободив ее от анатомо-морфологических оков, и основал динамическую физиологию, играющую основную, главную роль в жизнедеятельности. Динамическая физиология постулирует, что никакая анатомическая единица живого не может работать просто так, без цели. Жизнь представлена как непрерывающееся движение всех структур организма к достижению определенных целей. Всякое действие детерминировано какой-то потребностью. В начале XX века выдающийся биолог Эрвин Бауэр доказал, что важнейшей особенностью живых систем является их постоянное стремление к состоянию неравновесности, т.е. стремление всю получаемую в результате метаболизма энергию использовать, направлять против установления равновесия с окружающей средой, означающего смерть. Из принципа устойчивого неравновесия Э. Бауэр вывел все свойства живых организмов — обмен веществ, раздражимость, деление и рост клеток, старение и др. [23]. Проф. И.А. Аршавский (1993) уточнил, что для выполнения характерной для любой клетки функции, необходимо создание потенциала действия (ПД) путем организации неравновесной концентрации ионов K^+ и Na^+ внутри и вне клетки, приводящей к гиперполяризации ее мембраны. Затем происходит резкий обмен ионами по градиенту их концентрации для восстановления равновесной концентрации основных ионов, участвующих в этом процессе, называемый возбуждением, деполяризацией клетки. Именно в этот момент осуществляется присущая клетке функция. И колебательный процесс создания неравновесной концентрации ионов с последующим быстрым ее восстановлением повторяется до тех пор, пока клетка жива [9]. Кто же занимается восстановлением гомеостаза любой клетки? Восстановлением занимаются определенные ФС, из которых и состоит организм. Более правильно было бы сказать, что и

гиперполяризацию, и деполяризацию обслуживают одни и те же ФС. Тут уместно вспомнить один афоризм: природа создала идеальный анатомо-морфологический каркас человека, жизнь в него вдохнула системная организация функций. На более высоких уровнях организма происходят принципиально те же процессы. Разнообразные факторы внешней и внутренней среды, взаимодействуя с организмом через нервный рецепторный аппарат, создают условия для выхода каких-либо констант гомеостаза за пределы эволюционно обозначенной нормы. Потребность в восстановлении нарушенного постоянства внутренней среды организма возбуждает нужную мотивацию. Активизируется первый узловый сегмент ФС — афферентный синтез, извещающий центральный аппарат ФС о возникшей потребности. Информация поступает на структуры аппарата принятия решения. Там разворачиваются события, итогом которых становится выход активизирующих или тормозных влияний в доминантное состояние. Соответственный приказ на выполнение поставленной задачи поступает на первые эфферентные нейроны эфферентного синтеза ФС. Те активизируют нужные в данный момент элементы и процессы, и получают определенный результат. Афферентация от полученного результата проходит в акцептор результата действия (АРД). Если произведенное действие избранного рабочего комплекса положительно оценивается АРД, это означает, что возникшая потребность удовлетворена, и активность данной ФС прекращается. Если оценка произведенного действия не соответствует параметрам, заложенным в АРД, вся система немедленно приходит в возбуждение, мгновенно активизируется перекомбинация участвующих в системе элементов, их последовательность и мощность. Новый полученный результат вновь проходит контроль в АРД. Любая ФС обладает эффектом предвидения результата, названным академиком П.К. Анохиным рефлексом цели. Суть его в том, что благодаря личному опыту и, в основном, филогенетической памяти, в момент возникновения какой-то потребности и начала афферентного синтеза, происходит афферентное, «голографическое» построение должного результата. Эти опережающие действительность возбуждения являются следствием системной организации живого. Они контролируют каждый реально выполняемый этап всей операции и при помощи непрерывно идущих положительных и отрицательных обратных связей могут своевременно корректировать получаемый результат [8]. Описанный принцип взаимодействия организма с внешней и внутренней средой рассматривается как универсальный, с нашей точки зрения, абсолютно единственный принцип. В подтверждение этой точки зрения академик К.В. Судаков с соавт. (1997) показал, что любой, сколько угодно малый отрезок

жизни организма или его части, от возникновения у них какой-либо потребности до ее удовлетворения, названный системоквантом, имеет внутреннюю структуру полноценной ФС [14].

Для возможно более полного восприятия гениальной идеи академика П.К. Анохина необходимо понять, как ученый пришел к такому важному открытию. К утверждению первостепенной значимости функции в жизнедеятельности организма и к принципу функциональной системной организации всего живого, П.К. Анохин пришел, анализируя особенности существования и развития биологической формы жизни в самом начале ее эволюции и далее, на всем дальнейшем историческом пути. Исследуя этот вопрос, ученый сделал неоспоримое заключение, что эволюция живого проходила в русле изначально возникшей, а затем уже саморазвивающейся универсальной способности — опережающего реагирования на потенциальные угрозы окружающего неорганического мира, имеющего устойчивые характеристики последовательности протекающих в нем явлений и их повторяемости [5, 6]. Вначале в протоплазме клетки хаотично образовывались простые цепи химических реакций на внешние раздражители, которые случайным образом способствовали быстрой гибели клетки, или, наоборот, также случайно, приобретали большую устойчивость к воздействиям среды. Эти более устойчивые структуры оказывались в доминирующем положении и получали возможность способствовать дальнейшему развитию такой клетки. В них появились белковые комплексы, приобретшие каталитическую способность к избирательному ускорению некоторых внутриклеточных реакций на соответствующие внешние стимулы в миллионы раз. Все эти положительные изменения откладывались в филогенетической памяти. Так возникла и стала бурно развиваться универсальная способность всего живого — в высшей степени быстрое в цепных химических реакциях, опережающее отражение медленно протекающих явлений и процессов во внешнем мире [6]. Случайные флуктуации, имеющие место время от времени во внешнем мире, лишь укрепляли выживших особей и придавали им гибкость и устойчивость. Принцип предвосхищения предстоящих событий во внешней среде, претворяющийся в протоплазматических процессах, стал реальной основой создания и дальнейшего развития анатомо-морфологических комплексов, которые приспособляли организм к условиям внешней среды [1, 2, 6]. На основании детального изучения этого вопроса академик П.К. Анохин сделал важное заключение, что активное опережающее отражение воздействий внешнего мира, создавшее всю структурную организацию живого, является «абсолютным законом жизни» [7, стр.29]. Однако организм приспособляет-

ся к условиям среды не структурами, а результатом, производимым этими структурами, или их функцией. Если результат деятельности какого-то анатомо-морфологического комплекса позволял данному структурному объединению существовать в рассматриваемой среде, эта конфигурация элементов получала право на жизнь и наследственно закреплялась. Если нет — весь комплекс или претерпевал дальнейшие структурные доработки, или уничтожался. Таким образом, становится ясно, что функция была и есть тем главным арбитром, решающим быть или не быть такому-то анатомо-морфологическому комплексу. Именно функция, а не что-либо иное, руководила ходом усложняющейся эволюции всего живого, расширяя ареал его существования. В течение многих миллионов лет, путем случайно появляющихся «нужных» мутаций и механизмов перекомбинирования наследственной информации, подбирались удачные наборы элементов, взаимодействие которых, их функция, начинали все более точно соответствовать окружающим условиям. То есть, необходимый результат, затребываемый средой, собирал анатомические детали нужной конструкции и заставлял их работать в нужной последовательности и с нужным усилием. В дальнейшем, для облегчения существования в среде, для более высокой активности в ней, функция подбирала и опробовала все новые структурные композиции и, как показывает положение дел, находила их. Организмы становились все более интегрированными в окружающий мир, все менее зависимыми от его изменений. Эта универсальная эволюционная операция являлась основой системной организации жизнедеятельности и была гениальным открытием П.К. Анохина. А основа этого открытия воплотилась в теории функциональной системы (ФС). Некоторые читатели пытаются усмотреть в ней нарушение незыблемых принципов диалектического материализма. Не может функция первично не иметь структурного ее обеспечения. Но с этим никто и не спорит! Безусловно, материалистическая основа функциональной, динамической физиологии присутствует. Любая функция всегда обеспечивается определенным морфологическим эквивалентом [13]. Но с позиции динамической физиологии, с позиции теории ФС, морфологическим обеспечением функции являются все узловые блоки ФС вместе взятые. Более того, весь свой морфологический эквивалент, как было показано выше, создала сама функция. Сама же она и управляет этими анатомо-морфологическими структурами. И в то же время функция, это продукт деятельности указанных структур. Теория ФС круто меняет все представления о болезни. Например, современный нормально мыслящий исследователь любого уровня и ранга совершенно уверен в логичности, правильности общепринятой схемы формирования любой болезни: повреждение структуры →

нарушение функции → клиника. Динамическая же физиология однозначно и безоговорочно меняет прочно устоявшиеся представления на противоположные: нарушение функции → деформация структуры + клиника. И преодолеть этот, казалось бы, непреодолимый барьер, для людей с твердо и давно устоявшимися принципами — очень и очень трудно. В этом и заключается малозаметное для многих, изучавших наследие академика П.К. Анохина, замечание о том, что осознанное применение теории ФС предполагает «кардинальное изменение самой формы мышления исследователя» [2]. Эта «новая форма мышления» ни в коей мере не противоречит принципам материализма. Крайне левые материалисты постулируют, что функциональной патологии в природе быть не может. Их вывод однозначен — нет движения без материи. Эти ученые считают, что биологическая структура и биологическая функция аналогичны категориям материи и движения. Однако крупный ученый-биолог Э.С. Бауэр доказал, что живые организмы не подчиняются во всех деталях общим физическим законам. Функция, как производная движения, в эволюции органического мира играет совсем другую роль, какую движение играет в неорганическом мире. Движение в неорганическом мире совершенно пассивно, функция же в органическом мире весьма активный, созидательный процесс. Эволюция, взяв за основу развития живого системную организацию, сделала функцию системообразующим фактором. Все анатомические структуры организма формировались и совершенствовались под непосредственным контролем функции. Именно в этом контексте функция занимает первое место при анализе любой патологии, да и физиологии тоже. Структурные же деформации рассматриваются как производные поврежденной функции, включающей защитные адаптивно-компенсаторные реакции [19, 22]. Есть еще один серьезный довод в пользу первостепенной значимости нарушения функции при любой патологии. За многие миллионы лет природа создала с помощью функции совершенный анатомо-морфологический каркас организма, идеально приспособленный к любым не экстремальным воздействиям среды. Поэтому повредить его обычные факторы этой среды не могут. Лишь создание неприемлемых условий функционирования, например, путем извращения положительных и отрицательных обратных связей, способно попытаться разрушить этот каркас или какую-то его часть [20, 21].

Подводя итог этой работе, приходится признать приход времени решительного обновления базовых парадигм в медицине. Смена лидирующих концепций в любой науке — дело обычное. Однако для абсолютного большинства исследователей ротация концепций происходит неожиданно и

весьма болезненно. Мы попытались показать безальтернативную необходимость смены метода клинко-анатомических сопоставлений (КАС) на метод функционального системного анализа (ФСА). Иногда задается вопрос: чьи «просчеты» приводят к неудовлетворительной борьбе с болезнями и малой продолжительности жизни. В настоящей статье звучит ясный ответ. Просчеты и поражения исходят из использования базового метода КАС, непригодного для решения стратегических задач. Совершенно очевидно любому здравомыслящему исследователю, что выход из возникшего тупика просматривается лишь при кардинальной смене непригодного базового метода на метод, обладающий перспективными возможностями, позволяющими плодотворно бороться и побеждать любые болезни. Метод ФСА даст возможность проникнуть в суть всякой патологии, разобраться в ее истинной этиологии и в основном звене патогенеза, обнаружить общие черты всех болезней, унифицировать их диагностику, профилактику и лечение. Эту способность метода ФСА мы продемонстрировали при проведении системного анализа ИБС, где были выявлены истинные причина и патогенез этой болезни [20]. Обобщая сказанное, можно надеяться, что метод ФСА откроет новую эру развития медицины.

Ⓐ

Список литературы/References:

1. Анохин П.К. Принципиальные вопросы общей теории функциональных систем. В сб. Принципы системной организации функций. М.: Наука. 1973: 5 — 61.
Anokhin P.K. Fundamental Questions of the General Functional Systems Theory. From: Principles of Functions Systemic Organization. M.: Science. 1973: 5 — 61 [in Russian].
2. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. М.: Медицина. 1975; 225.
Anokhin P.K. Essays on the Physiology of Functional Systems. M.: Medicine, 1975; 225 p. [in Russian].
3. Анохин П.К. Системные механизмы высшей нервной деятельности. М.: Наука. 1979; 465.
Anokhin P.K. Systemic Mechanisms of Higher Nervous Activity. M.: Science, 1979; 456 p. [in Russian].
4. Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональной системы. М.: Наука. 1980; 540.
Anokhin P.K. Central Questions of the Functional Systems Theory. M.: Science, 1980; 540 p. [in Russian].
5. Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. М.: Медицина. 1968; 538.
Anokhin P.K. Biology and Neurophysiology of the Conditioned Reflex. M.: Medicine, 1968; 538 [in Russian].
6. Анохин П.К. Опережающее отражение действительности. В кн. Философские аспекты теории функциональной системы. М.: Наука. 1978: 7-26.
Anokhin P.K. Anticipatory Reflection of Reality. From: Philosophical Aspects of the Functional Systems Theory. M.: Science, 1978: 7-26 [in Russian].

7. Анохин П.К. Философские аспекты теории функциональной системы. М: Наука. 1978: 27-48.
Anokhin P.K. Philosophical Aspects of the Functional Systems Theory. M: Science, 1978: 27-48 [in Russian].
8. Анохин П.К. Рефлекс цели как объект физиологического анализа. В кн.: Философские аспекты теории функциональной системы. М.: Наука. 1978: 292-311.
Anokhin P.K. Reflex Goals as an Object of Physiological Analysis. From: Philosophical Aspects of the Functional Systems Theory. M.: Science, 1978: 292-311 [in Russian].
9. Аршавский И.А. Теория Э.С.Бауэра о живой материи и механизмы индивидуального развития/ В кн. Эрвин Бауэр и теоретическая биология (к 100-летию со дня рождения). Сб. научн. тр. Пушинский научный центр РАН. 1993; 50-69.
Arshavsky I.A. The theory of A.S. Bower about organized matter and mechanism of individual development/ from Arvin Bower and theoretical biology (to the 100th anniversary of his birth). From: Pushchino Research Centre of the Russian Academy of Sciences, 1993: 50-69 [in Russian].
10. Воложин А.И., Субботин Ю.К. Адаптация и компенсация — универсальный биологический механизм приспособления. М: Медицина. 1987; 176 с.
Volozhin A.I., Subbotin Y.K. Adaptation and compensation — a universal biological mechanism of adaptation. M.: Medicine, 1987; 176 p [in Russian].
11. Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Биология продолжительности жизни. М.: Наука. 1991; 280 с.
Gavrilov L.A., Gavrilova N.S. Biology lifetime. M.: Science, 1991; 280 p [in Russian].
12. Петленко В.П., Струков А.И., Хмельницкий О.К. Детерминизм и теория причинности в патологии. — М.: Медицина. 1978; 260 с.
Petlenko V.P., Strukov A.I., Khmelitsky O.K. Determinism and the Theory of Causality in Pathology. — M.: Medicine, 1978; 260 p [in Russian].
13. Струков А.И., Хмельницкий О.К., Петленко В.П. Морфологический эквивалент функции. М.: Медицина. 1983; 207 с.
Strukov A.I., Khmelitsky O.K., Petlenko V.P. Morphological equivalent of function. M.: Medicine, 1983; 207 p [in Russian].
14. Судаков К.В., Агаян Г.Ц., Вагин Ю.Е., Толпыго С.М., Умрюхин Е.А. Системокванты физиологических процессов. М.: Международный гуманитарный фонд арменоведения им. акад. Ц.П. Агаяна. 1997; 152 с.
Sudakov K.V., Agayan G.Z., Vagin Y.E. et al. Sistemoquantas of Physiological Processes. M.: Armenia International Humanitarian Fund by ac. Agayana Ts.P., 1997; 152 p [in Russian].
15. Хазов В.С. Доказательная медицина — ступенька вверх по лестнице познания или движение по кругу? Архив внутренней медицины. 2012; (3): 65-68.
Hazov V.S. Evidence-based medicine — upstairs of knowledge or movement in a circle? "Arhive of Internal Medicine. 2012; (3): 65-68 [in Russian].
16. Хазов В.С. Системный анализ в современной методологии. Архив внутренней медицины. 2012; 5(7): 62-68.
Hazov V.S. System analysis in modern methodology. Arhive of Internal Medicine. 2012; 5(7): 62-68 [in Russian].
17. Хазов В.С. Развитие представлений о фундаментальных принципах возникновения ишемической болезни сердца. Системный анализ регуляции деятельности сердца в норме. Архив внутренней медицины. 2012; 6(8): 68-74.
Hazov V.S. The development of ideas about the fundamental principles of coronary heart disease. System analysis of the regulation of heart in standard. Arhive of Internal Medicine. 2012; 6(8): 68-74 [in Russian].
18. Хазов В.С. Системный анализ внутренней патологии. Взгляд практического врача. Системная концепция этиологии и патогенеза ИБС. Дневник казанской медицинской школы. 2014; 3(6): 43-53.
Hazov V.S. System analysis of internal pathology. Practitioner's view. System concept of the etiology and pathogenesis of coronary heart disease. V.S. Hazov Medical Publishing House "Initsiativa". Diary of Kazan Medical School. 2014; 3(6): 43-53 [in Russian].
19. Хазов В.С. Общетеоретические и патофизиологические аспекты этиологии и патогенеза ИБС с системных позиций. Архив внутренней медицины. 2015; 1(21): 46-52.
Hazov V.S. General theoretical and pathophysiological aspects of the etiology and pathogenesis of coronary heart disease from system positions. Archive of Internal Medicine. 2015; 2(22): 46-52 [in Russian].
20. Хазов В.С. Системная концепция этиологии и патогенеза ишемической болезни сердца. Отдельные аспекты ее этиологии, профилактики и лечения. Архив внутренней медицины. 2015; 2(22): 21-30.
Hazov V.S. System concept of the etiology and pathogenesis of coronary heart disease. Some aspects of its etiology, prevention and treatment. Arhive of Internal Medicine. 2015; 2(22): 21-30 [in Russian].
21. Хазов В.С. Феномен синдрома сердечной недостаточности в свете теории функциональных систем. Дневник казанской медицинской школы. 2015; 1(7): 52-57.
Hazov V.S. The phenomenon of heart failure syndrome from the point of the functional systems theory. Diary of Kazan Medical school. 2015; 1(7): 52-57 [in Russian].
22. Хазов В.С. Атеросклероз. Осмысление и поиск решения проблемы. Атеросклероз и Дислипидемии. 2015; 3(20): 14-23.
Hazov V.S. Atherosclerosis. Understanding and solution finding. Atherosclerosis and Dyslipidemii. 2015; 3(20): 14-23 [in Russian].
23. Шноль С.Э. Эрвин Бауэр и «теоретическая биология». В кн. Эрвин Бауэр и теоретическая биология (к 100-летию со дня рождения). Сб. научн. тр. Пушинский научн. центр РАН. 1993: 7-22.
Shnol S.A. Arvin Bower and «theoretical biology». From Arvin Bower and theoretical biology (to the 100th anniversary of his birth). From: Pushchino Research Centre of the Russian Academy of Sciences, 1993: 7-22 [in Russian].
24. Heidenreich P.A., Trogon J.G., Khavjou O.A. et al. Forecasting the Future of Cardiovascular Disease in the United States A Policy Statement From the American Heart Association. Circulation 2011; 123: 933-944.

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 29.04.2016 г.

Н.А. Кошелева*^{1,2}, Ю.Н. Мельдина¹, А.П. Ребров¹¹ — ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета, Саратов, Россия² — ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратов, Россия

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СПЕКЛ-ТРЕКИНГ ЭХОКАРДИОГРАФИИ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

N. A. Kosheleva*^{1,2}, Yu.N.Meldina¹, A.P. Rebrov¹¹ — State Educational Institution of High Professional Education «Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky» based on State healthcare facility, Saratov, Russia² — «Saratov Regional Clinical Hospital» of Ministry of Health and Social Development of Saratov Region, Saratov, Russia

THE SPEKL-TREKING PREDICTIVE VALUE OF THE ECHOCARDIOGRAPHY AT THE ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Резюме

Спекл-трекинг эхокардиография — неинвазивный метод, позволяющий исследовать деформацию миокарда, которая тесно связана с его региональной и глобальной функцией. Несмотря на то, что метод еще не внедрен в широкую клиническую практику, активно изучается изменение параметров деформации при различных клинических состояниях, в частности при остром инфаркте миокарда. Многочисленные исследования показывают, что нарушение деформации может иметь важное прогностическое значение у больных острым инфарктом миокарда.

Ключевые слова: *спекл-трекинг, острый инфаркт миокарда*

Abstract

Speckle-tracking echocardiography is a non-invasive method for assessment of myocardial deformation, which is closely associated with its regional and global function. Although it is not yet introduced into clinical practice, deformation parameters are actively studied in different clinical conditions, particularly in acute myocardial infarction. Numerous studies show deformation impairment may have important prognostic value at patients with a acute myocardial infarction.

Key words: *speckle tracking, acute myocardial infarction*

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-5-19-22

Исследование функциональной способности миокарда является важной задачей с прогностической точки зрения, и ведущим методом исследования стала эхокардиография. Традиционная эхокардиография — надежный метод анализа региональной сократимости и глобальной функции сердца. Однако она имеет ряд ограничений. Такие параметры, как объемы и фракция выброса левого желудочка не позволяют диагностировать раннее нарушение функции миокарда. Визуальная оценка региональной сократимости стенок сердца требует длительного обучения и остается достаточно субъективной [24],

поэтому продолжается поиск технологий, позволяющих объективно проводить раннюю оценку дисфункции миокарда. Одним из таких подходов является исследование деформации миокарда. Ее изучение возможно, в том числе, с помощью ультразвуковых методов: доплеровской визуализации тканей и отслеживания пятен серой шкалы (speckle tracking).

Спекл-трекинг заключается в анализе уникальной ультразвуковой картины, которая формируется при прохождении ультразвукового луча через ткани в результате его взаимодействия с волокнами миокарда.

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

Изображение состоит из пятен серой шкалы размером 20-40 пикселей, называемых спеклами. Эта ультразвуковая картина остается относительно постоянной на протяжении всего сердечного цикла. При движении миокарда происходит смещение пятен, отражающее деформацию миокарда. Специальное программное обеспечение производит анализ кадров за кадром изменения ультразвуковой картины в заданном регионе, и извлекает информацию о его смещении, деформации и скорости деформации [4].

Деформация миокарда происходит в трех взаимоперпендикулярных плоскостях. Деформация миокарда в одном направлении называется стрейном. Стрейн рассчитывается как изменение длины участка миокарда во времени по отношению к его начальной длине, выражается в %. В соответствии с движением миокарда различают продольный, циркулярный и радиальный стрейн. Так как за точку отсчета принято считать состояние миокарда в конце диастолы, а во время систолы происходит его укорочение в продольном и циркулярном направлении и утолщение в радиальном, то продольный и циркулярный систолический стрейн имеют отрицательное значение, радиальный — положительное.

Показатели деформации рассчитываются в разные фазы сердечного цикла, клинически наиболее значимыми являются конечно-систолический стрейн — деформация миокарда в момент закрытия аортального клапана, пиковый систолический стрейн — наибольшее значение стрейна в период систолы, положительный пиковый систолический стрейн — локальное удлинение миокарда в раннюю систолу или относительная деформация участка с нарушенной функцией, и пиковый стрейн — наибольшее значение стрейна в течение всего цикла. Пиковый стрейн может совпадать с конечно-систолическим стрейном, пиковым систолическим стрейном или может регистрироваться при закрытом аортальном клапане — пост-систолический стрейн [2].

Скорость стрейна — это скорость деформации миокарда в одном направлении, выражается в с^{-1} . Так же как и стрейн, скорость стрейна считается положительной при удлинении объекта и отрицательной при его укорочении, то есть скорость систолического стрейна в продольном и циркулярном направлениях имеет отрицательное значение, в радиальном — положительное, и наоборот скорость диастолического стрейна положительна в продольном и циркулярном направлениях и отрицательна в радиальном.

Помимо линейных показательный метод отслеживания пятен серой шкалы позволяет изучить пока-

затели вращения левого желудочка. Вращение ($^\circ$) определяется как угловое смещение миокарда по короткой оси вокруг длинной оси левого желудочка. Вращение по часовой стрелке считается положительным, по часовой стрелке — отрицательным, если смотреть со стороны верхушки. Разница между систолическим вращением верхушки и основания левого желудочка называется скручиванием, также выражается в градусах. Скручивание, отнесенное к расстоянию между плоскостями основания и верхушки сердца, называют градиентом скручивания, выражается в $^\circ/\text{см}$. Большое внимание уделяется обратному процессу — диастолическому раскручиванию левого желудочка.

Возможности клинического использования показателей деформации и скручивания велики. Происходит их интенсивное изучение при различных состояниях и заболеваниях сердца, в том числе и при остром инфаркте миокарда. Параметры сократимости левого желудочка имеют важное прогностическое значение. Одним из наиболее важных последствий инфаркта миокарда является ремоделирование левого желудочка, определяемое как увеличение его конечно-систолического или конечно-диастолического объема, снижение фракции выброса. Показатели деформации, зарегистрированные в остром периоде инфаркта миокарда, тесно связаны с развитием ремоделирования левого желудочка в дальнейшем. Градиент скручивания левого желудочка менее $1,44^\circ/\text{см}$ после реваскуляризации с высокой чувствительностью и специфичностью предсказывает развитие ремоделирования [20].

В нескольких исследованиях подтверждено наличие корреляции между глобальным продольным систолическим стрейном левого желудочка и развитием ремоделирования [5, 8, 9, 14, 16]. Примечательно, что в этих исследованиях получены сходные критические значения общего продольного систолического стрейна, являющиеся предиктором ремоделирования. Так, D'Andrea и соавт. установили, что стрейн $\leq -12\%$ предсказывает увеличение КДО ЛЖ $\geq 15\%$ в течение 6 месяцев после инфаркта миокарда без подъема ST [9], Bochenek и соавт. определили значение — $12,5\%$ как критерий развития ремоделирования после инфаркта с подъемом ST [5], Lacalzada и соавт. В качестве критерия определили значение $-12,46\%$ [16].

Показатели циркулярного стрейна также несут важную информацию. В исследовании Liszka и соавт. показано, что низкие значения продольного, поперечного и циркулярного стрейна, а также скручивания левого желудочка ассоциируются с развитием его дилатации, при этом наибольшую точностью в качестве прогностического фактора обладает цир-

кулярный верхушечный стрейн, критическое значение составило -15,92% [17].

В ряде случаев после перенесенного инфаркта миокарда развивается так называемое обратное ремоделирование левого желудочка, сопровождающееся улучшением его функции и связанное с лучшим прогнозом для больных [23]. Процесс обратного ремоделирования приводит к уменьшению объемов левого желудочка, увеличению фракции выброса, что и служит его критерием. Градиент скручивания левого желудочка 1,34 %/см до реваскуляризации и его прирост на 54% и более после реваскуляризации [23], а также увеличение его скручивания при проведении стресс-эхокардиографии с добутамином [15] позволяет прогнозировать уменьшение объемов левого желудочка, а увеличение скручивания субэпикардального слоя в стресс-тесте с добутамином ассоциируется с увеличением фракции выброса в течение 3-6 месяцев после инфаркта [13].

Метод позволяет выявить сегменты миокарда, которые потенциально могут восстановить свою функцию после реваскуляризации. Так, значение циркулярного систолического стрейна эндокардиального слоя сегментов, пораженных при инфаркте, -15% и более, сразу после реваскуляризации, позволяет предположить восстановление их функции [6]. В аналогичном исследовании было установлено значение -14,2% и более, при этом точность метода сравнима с точностью МРТ с контрастным усилением [3]. Также надежным предиктором функционального восстановления сегмента может быть значение пикового продольного систолического стрейна [25].

Для выявления жизнеспособных сегментов после инфаркта миокарда широко используется стресс-эхокардиография с добутамином с определением индекса подвижности стенок левого желудочка. Этот метод часто критикуется за сложность и субъективность оценки, и исследование деформации миокарда позволяет сделать его более объективным и точным. Так, при проведении стресс-эхокардиографии с низкими дозами добутамина скорость стрейна и прирост скорости стрейна по сравнению с состоянием покоя в сочетании с индексом подвижности стенок левого желудочка позволяют с высокой точностью определить жизнеспособность миокарда [12]. В стресс-тесте с левосименданом продемонстрировано, что прирост пиковой систолической скорости стрейна более $-0,29 \text{ с}^{-1}$ с высокой чувствительностью предсказывает восстановление функции сегментов после реваскуляризации [7]. Gong и соавт. показали, что чувствительность исследования деформации при проведении стресс-эхокардиографии сравнима с чувствительностью однофотонной ПЭТ для вы-

явления жизнеспособности миокарда, а специфичность и точность первого метода выше [10].

С целью прогнозирования восстановления функции миокарда также определяется коронарный резерв — показатель, отражающий состояние кровотока в пораженных сегментах. Этот достаточно сложный инвазивный метод. С коронарным резервом коррелирует сегментарный продольный систолический стрейн в покое [18, 22], увеличение систолического стрейна и систолической скорости стрейна в стресс-эхокардиографии [24].

Изучение деформации миокарда имеет также большое прогностическое значение с клинической точки зрения. Прослеживается тесная связь между показателями деформации и смертностью среди больных с перенесенным инфарктом миокарда, повторными инфарктами, реваскуляризацией и госпитализацией в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности [4, 19]. Величина глобального систолического стрейна левого желудочка -15,1% и менее и систолической скорости стрейна $-1,06 \text{ с}^{-1}$ ассоциируются с развитием вышеуказанных осложнений [4]. Однако в исследовании Haberka и соавт. мультифакторный анализ не показал связи между параметрами деформации и клиническим прогнозом, за исключением градиента скручивания левого желудочка, который оказался предиктором неплановой госпитализации в связи с сердечно-сосудистым событием [11].

Таким образом, открываются новые возможности клинического использования показателей деформации и скручивания спекл-трекинг эхокардиографии в отношении прогнозирования течения острого инфаркта миокарда. Данные литературы позволяют предположить, что спекл-трекинг эхокардиография является перспективным методом, позволяющим максимально точно выявить нарушения региональной и глобальной сократимости миокарда, определить степень будущего ремоделирования миокарда, выявить сегменты миокарда, которые потенциально могут восстановить свою функцию после реваскуляризации и оценить риск развития сердечно-сосудистых событий у больных острым инфарктом миокарда.

A

Список литературы/References:

1. Алехин М.Н. Ультразвуковые методики оценки деформации миокарда и их клиническое значение. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2011; 3: 107-120.
Alyokhin M.N. Ultrasonic techniques of an assessment of deformation of a myocardium and their clinical value. Ultrasonic and functional diagnostics. 2011; 3: 107-120 [in Russian].

2. Definitions for a common standard for 2d speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ACE/ Industry Task Force to standardize deformation imaging. European heart journal — Cardiovascular imaging. 2015; 16: 1-11.
3. Altiok E., Tiemann S., Becker M. et al. Myocardial deformation imaging by two-dimensional speckle-tracking echocardiography for prediction of global and segmental functional changes after acute myocardial infarction: a comparison with late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2014; 27(3): 249-257.
4. Antoni M.L., Mollema S.A., Delgado V. et al. Prognostic importance of strain and strain rate after acute myocardial infarction. Eur. Heart. J. 2010; 31(13): 1640-1647.
5. Bochenek T., Wita K., Tabor Z. et al. Value of speckle-tracking echocardiography for prediction of left ventricular remodeling in patients with ST-elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous intervention. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2011; 24(12): 1342-1348.
6. Carasso S., Agmon Y., Roguin A. et al. Left ventricular function and functional recovery early and late after myocardial infarction: a prospective pilot study comparing two-dimensional strain, conventional echocardiography, and radionuclide myocardial perfusion imaging. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2013; 26(11): 1235-1244.
7. Cianfrocca C., Pelliccia F., Pasceri V. et al. Strain rate analysis and levosimendan improve detection of myocardial viability by dobutamine echocardiography in patients with post-infarction left ventricular dysfunction: a pilot study. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2008; 21(9): 1068-1074.
8. Cong T., Sun Y., Shang Z. et al. Prognostic Value of Speckle Tracking Echocardiography in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction Treated with Late Percutaneous Intervention. Echocardiography. 2015; 32(9): 1384-1391.
9. D'Andrea A., Cocchia R., Caso P. et al. Global longitudinal speckle-tracking strain is predictive of left ventricular remodeling after coronary angioplasty in patients with recent non-ST elevation myocardial infarction. Int. J. Cardiol. 2011; 153(2): 185-191.
10. Gong L., Li D., Chen J. et al. Assessment of myocardial viability in patients with acute myocardial infarction by two-dimensional speckle tracking echocardiography combined with low-dose dobutamine stress echocardiography. Int. J. Cardiovasc. Imaging. 2013; 29(5): 1017-1028.
11. Haberka M., Liszka J., Kozyra A., Finik M., Gąsior Z. Two-dimensional speckle tracking echocardiography prognostic parameters in patients after acute myocardial infarction. Echocardiography; 32(3): 454-460.
12. Hanekom L., Jenkins C., Jeffries L. et al. Incremental value of strain rate analysis as an adjunct to wall-motion scoring for assessment of myocardial viability by dobutamine echocardiography: a follow-up study after revascularization. Circulation. 2005; 112(25): 3892-3900.
13. Joyce E., Debonnaire P., Leong D.P. et al. Differential response of LV sublayer twist during dobutamine stress echocardiography as a novel marker of contractile reserve after acute myocardial infarction: relationship with follow-up LVEF improvement. Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging. 2015. pii: jev184. [Epub ahead of print]
14. Joyce E., Hoogslag G.E., Leong D.P. et al. Association between left ventricular global longitudinal strain and adverse left ventricular dilatation after ST-segment-elevation myocardial infarction. Circ. Cardiovasc. Imaging. 2014; 7(1): 74-81.
15. Joyce E., Leong D.P., Hoogslag G.E. et al. Left ventricular twist during dobutamine stress echocardiography after acute myocardial infarction: association with reverse remodeling. Int. J. Cardiovasc. Imaging. 2014; 30(2): 313-322.
16. Lacalzada J., de la Rosa A., Izquierdo M.M. et al. Left ventricular global longitudinal systolic strain predicts adverse remodeling and subsequent cardiac events in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. Int. J. Cardiovasc. Imaging. 2015; 31(3): 575-584.
17. Liszka J., Haberka M., Tabor Z., Finik M., Gąsior Z. Two-dimensional speckle-tracking echocardiography assessment of left ventricular remodeling in patients after myocardial infarction and primary reperfusion. Arch. Med. Sci. 2014; 10(6): 1091-1100.
18. Løgstrup B.B., Høfsten D.E., Christophersen T.B. et al. Correlation between left ventricular global and regional longitudinal systolic strain and impaired microcirculation in patients with acute myocardial infarction. Echocardiography. 2012; 29(10): 1181-1190.
19. Munk K., Andersen N.H., Terkelsen C.J. et al. Global left ventricular longitudinal systolic strain for early risk assessment in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous intervention. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2012; 25(6): 644-651.
20. Nucifora G., Marsan N.A., Bertini M. et al. Reduced left ventricular torsion early after myocardial infarction is related to left ventricular remodeling. Circ Cardiovasc Imaging. 2010; 3(4): 433-442.
21. Ojaghi-Haghighi Z., Abtahi F., Fazlollah S. et al. Coronary flow reserve, strain and strain rate imaging during pharmacological stress before and after percutaneous coronary intervention: comparison and correlation. Echocardiography. 2011; 28(5): 570-574.
22. Park S.M., Hong S.J., Kim Y.H. et al. Predicting myocardial functional recovery after acute myocardial infarction: relationship between myocardial strain and coronary flow reserve. Korean Circ. J. 2010; 40(12): 639-644.
23. Spinelli L., Morisco C., Assante di Panzillo E., Izzo R., Trimarco B. Reverse left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the prognostic impact of left ventricular global torsion. Int. J. Cardiovasc. Imaging. 2013; 29(4): 787-795.
24. Teske A.J., De Boeck B.W.L., Melman P.G. et al. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. Cardiovasc. Ultrasound. 2007; 5: 27.
25. Woo J.S., Yu T.K., Kim W.S., Kim K.S., Kim W. Early prediction of myocardial viability after acute myocardial infarction by two-dimensional speckle tracking imaging. J. Geriatr. Cardiol. 2015; 12(5): 474-481.

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.

М.М. Батюшин¹, Е.О. Головинова*^{1,2}, Е.С. Левицкая¹,
Л.И. Руденко¹, А.В. Хрипун^{1,2}

¹ — ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, кафедра внутренних болезней с основами физиотерапии № 2, Ростов-на-Дону, Россия

² — ГБУ Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница», кардиологическое отделение № 1 (неотложное), Ростов-на-Дону, Россия

АНАЛИЗ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ОБЪЕМОВ ЖИДКОСТЕЙ ОРГАНИЗМА У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ КОРОНАРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ С УЧЕТОМ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

М. М. Batiushin¹, E. O. Golovinova*^{1,2}, E. S. Levickaja¹,
L. I. Rudenko¹, A.V. Hripun^{1,2}

¹ — Government budget educational institution of higher vocational training "Rostov State Medical University" of the Russian Federation Ministry of Health, Department of Internal Medicine № 2, Rostov-on-don, Russia

² — State budgetary institution Rostov region "Rostov Regional Hospital", cardiology department number 1 (urgent), Rostov-on-don, Russia

ANALYSIS OF THE DISTRIBUTION OF BODY FLUIDS VOLUMES IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY PATHOLOGY WITH REGARD TO REMODELING OF THE LEFT VENTRICLE MYOCARDIUM

Резюме

Цель: оценка динамики распределения водных сред организма у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) с учетом наличия гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) на разных этапах госпитализации. **Материалы и методы:** обследованы 120 пациентов с ОКС, перенесших восстановление коронарного кровотока. Производилась оценка традиционных и почечных факторов риска (ФР) (альбуминурия 30–300 мг/л, величина СКФ), а также производился учет показателей водных сред организма. Все обследованные пациенты были разделены на две группы. В первую группу включены пациенты с гипертрофией левого желудочка, во вторую группу включены пациенты без гипертрофии миокарда ЛЖ. **Результаты:** для обеих исследуемых групп явилось характерным увеличение объема общей воды (ООВ), объема общей жидкости (ООЖ), объема внутриклеточной жидкости (ОВнуткл.ж.) на всех этапах исследования. **Заключение:** у пациентов с ОКС и наличием гипертрофии ЛЖ выявлено достоверное увеличение среднего содержания ООВ, ООЖ, ОВнутрил.ж. на всех этапах госпитализации. Также в группе больных с ремоделированием ЛЖ и гипергидратацией отмечалось снижение СКФ и наличие АЛ.

Ключевые слова: водный баланс, гипертрофия миокарда левого желудочка, острый коронарный синдром, альбуминурия

Abstract

Purpose: estimation of the dynamics of distribution of the organism water environment in patients with acute coronary syndrome (ACS) taking into account the presence of myocardial hypertrophy of left ventricle, at different stages of hospitalization. **Materials and methods:** we have examined 120 patients with ACS undergoing restoration of coronary blood flow. The assessment was made traditional and renal risk factors (albuminuria 30–300 mg/l, the value of eGFR), and produced the aqueous environments of the body. All examined patients were divided into two groups. The first group includes patients with left ventricular hypertrophy, the second group included patients without hypertrophy of the LV myocardium. **Results:** for both studied groups were characterized by the increase in the total water volume (TWV), the total liquid volume (TLV), the intracellular fluid

volume (IFV) at all stages of the study. **Summary:** in patients with ACS and the presence of LV hypertrophy found a significant increase of the average content of TWV, TLV, IFV at all stages of hospitalization. Also in the group of patients with LV remodeling and hyperhydration was observed a decrease in GFR, and the presence of albuminuria.

Key words: water balance, left ventricle myocardial hypertrophy, acute coronary syndrome, albuminuria.

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-5-23-29

АГ — артериальная гипертензия, АКМ — активно-клеточная масса, АЛ — альбуминурия, БЖМ — безжировая масса, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ЗСЛЖ — задняя стенка ЛЖ, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КАГ — коронароангиография, МЖП — межжелудочковая перегородка, ОВнекл.ж. — объем внеклеточной жидкости, ОВнуткл.ж. — объем внутриклеточной жидкости, ООВ — объем общей воды, ОКС — острый коронарный синдром, ООЖ — объем общей жидкости, ОХС — общий холестерин, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТАГ — триацилглицериды, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭХоКС — эхокардиоскопия

Введение

В последние годы значительный темп распространения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и прирост смертности населения всех экономически развитых стран от ишемической болезни сердца (ИБС) дают право говорить о неинфекционной эпидемии [40]. В России на первом месте стоит смертность от заболеваний сердца и сосудов (55%), среди этой группы ишемическая болезнь сердца составляет 29,1% [4].

Отдаленный прогноз больных с ИБС (в частности, инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией) во многом определяют первые часы и дни болезни, поэтому очень важно прогнозировать течение и вероятность развития осложнений как в остром, так и в отдаленном периодах коронарной патологии. Известно, что ИБС заболевание многофакторное, с мультивариантным течением и может приводить к длительной утрате трудоспособности и смерти пациента.

Ввиду высокой распространенности проблемы ИБС необходимыми являются не только определение традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, показателей тяжести заболевания, маркеров повреждения миокарда, распространенности атеросклеротического повреждения коронарных артерий, но и применение новых методов стратификации сердечно-сосудистого риска, таких как анализ распределения баланса водных сред организма. Среди существующих методик неинвазивной оценки клеточной и внеклеточной жидкости заслуживает внимания метод биоимпедансометрии.

Несоответствие между клиническими признаками отечного синдрома и нарушениями распределения водных сред организма приводит к неправильной оценке статуса гидратации пациентов с острой коронарной патологией, а, следовательно, и отсутствию медикаментозной компенсации данного состояния. Несмотря на то, что в настоящее время функциональная диагностика располагает достаточно информативными прямыми и косвенными методами оценки состояния сердечно-сосудистой

системы, диагностировать и количественно оценить степень тяжести дисгидрии по секторам и регионам тела в реальной практике не всегда представляется возможным.

В российской литературе представлены сведения, касающиеся состояния водных секторов организма у больных с различной патологией [9]. В основном, проблемы нарушения распределения водных секторов организма исследуются при хронической сердечной недостаточности (ХСН), однако проблема состояния водного баланса организма при острой коронарной патологии недостаточна изучена.

Цель исследования — оценка динамики распределения водных сред организма у больных с острым коронарным синдромом с учетом наличия гипертрофии миокарда левого желудочка на разных этапах госпитализации.

Материалы и методы

Основным критерием включения в исследование являлось выполнение всем пациентам в первые сутки поступления коронароангиографии с последующим стентированием коронарных артерий. Критерием исключения были пациенты с многососудистым поражением коронарных артерий.

У всех больных определяли наличие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и оценивали фракцию выброса (ФВ) на основании данных эхокардиоскопии (ЭХоКС). Для оценки наличия гипертрофии миокарда ЛЖ определяли толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) (норма 0,6-1,0 см), толщину задней стенки ЛЖ в диастолу (ЗСЛЖ) (норма 0,8-1,1 см). В зависимости от наличия ГЛЖ все пациенты были разделены на две группы.

С целью определения клинического статуса включенных в исследование пациентов и факторного окружения вероятности прогрессирования коронарной патологии проводилось выявление традиционных факторов риска, таких как уровень общего холестерина (ОХС), триацилглицеридов (ТАГ), факт

курения, наличие сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии (АГ), перенесенного ранее инфаркта миокарда, а также оценивался электролитный состав крови (плазменная концентрация калия, натрия). Кроме того, проводилась оценка «почечных» ФР: альбуминурии в диапазоне 30–300 мг/л (АЛ) и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Определение АЛ производилось полуколичественным способом, с помощью тест-полосок в ранней утренней порции мочи. Величину СКФ определяли методом расчета по формуле СКD-EPI. Наряду с традиционными и «почечными» факторами риска проводился анализ водных балансов организма на разных этапах госпитализации (при первичном контакте, т.е. до проведения коронароангиографии (КАГ) — I этап; после проведения КАГ — II этап, на следующие сутки после КАГ — III этап; перед выпиской больного из стационара (10-е сутки) — IV этап). Определение объемов жидкостей проводилось с помощью биоимпедансометра «Диамант АИСТ-мини» (ЗАО «Диамант», Санкт-Петербург), основанного на расчете активного и реактивного сопротивления сегментов тела человека. С помощью биоимпедансометра также проведен расчет таких характеристик, как жировая, тощая или безжировая массы (БЖМ), активно-клеточная масса (АКМ), основной обмен. Для расчета этих показателей электроды биоимпедансометра устанавливаются дистально на верхних и нижних конечностях в соответствии с цветной маркировкой, в течение 10 минут обследуемый находится в положении лежа, в окне индикации высвечиваются измеренные импедансы на разных частотах. Полученные результаты и антропометрические данные вручную заносятся в компьютерную программу (предоставленную фирмой-производителем), результаты обработки исследования отображаются в виде таблиц и графика отклонений. Исследование гидратационного статуса на первом этапе проводилось врачом-кардиологом во время сбора жалоб и анамнеза заболевания в приемном отделении, в связи с чем время оказания неотложной помощи до проведения коронароангиографии не удлинялось.

Также проводилась оценка проводимой диуретической терапии, способной повлиять на распределение водных объемов организма. По данным ЭКГ, холтеровского мониторирования оценивали наличия нарушений ритма, таких как фибрилляция предсердий, суправентрикулярная тахикардия и желудочковая экстрасистолия. На основании клинических признаков оценивалась стадия ОССН (Killip T., 1967).

Протокол исследования одобрен независимым локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ данных проводился с помощью программного обеспечения Statistica 8,0 с использованием определения среднего значения выбранных параметров и их ошибки, сравнение долей с оценкой достоверности различий выполняли с помощью критерия Пирсона χ^2 , статистически значимые различия показателей определяли при значении $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В исследование были включены 120 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), из них 68 больных с нестабильной (прогрессирующей) стенокардией и 52 больных с инфарктом миокарда (19 женщин (16%) и 101 мужчин (84%), средний возраст — $57,79 \pm 0,8$ лет). Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия гипертрофии миокарда ЛЖ. В первую группу включены пациенты с гипертрофией левого желудочка (104 больных (87%)), во вторую группу включены пациенты без гипертрофии миокарда ЛЖ (16 больных (13%)). В первой группе величина МЖП составила $14,19 \pm 0,16$ мм, а толщина ЗСЛЖ — $12,88 \pm 0,15$ мм, во второй группе толщина МЖП находилась в пределах $9,84 \pm 0,35$ мм, ЗСЛЖ — $10,53 \pm 0,50$ мм.

Достоверные различия между выявленными традиционными ФР пациентов двух сравниваемых групп определялись в показателях возраста и веса. Клиническая характеристика обследованных групп больных представлена в табл. 1. Возраст больных первой группы значительно превышал возраст больных второй группы ($p < 0,01$). Также и вес больных первой группы был выше по сравнению со средними показателями второй группой исследуемых ($p < 0,002$).

Анализ частоты встречаемости СД, АГ, курения и наличия раннее перенесенного инфаркта миокарда двух сравниваемых групп достоверных значений не показал ($p > 0,05$).

Оценка таких показателей, как ОХС, ТАГ, позволила установить, что их средний уровень превышал допустимые значения у всех обследуемых пациентов без существенных отличий данного показателя в обеих группах ($p > 0,05$).

Проведенное исследование с целью определения уровня альбумина в моче выявило наличие АЛ в обеих обследуемых группах. При сравнении полученных результатов установлено, что значения данного показателя у больных первой группы достоверно превышали таковые у пациентов второй группы ($p < 0,05$).

Также в проведенном исследовании одним из почечных факторов риска являлась величина СКФ. Уста-

новлены достоверно значимые различия в двух группах ($p=0,04$). Полученные результаты представлены в таблице 2.

Показатели распределения водных объемов жидкостей, тощей и активной клеточной массы представлены в таблице 3. Как следует из представленных данных, для обеих исследуемых групп явилось характерным увеличение объема общей воды (ООВ), объема общей жидкости (ООЖ), объема внутриклеточной жидкости (ОВнуткл.ж.) на всех этапах исследования.

При анализе полученных данных уровень гипергидратации у больных первой группы был достоверно выше, чем у пациентов второй группы ($p=0,01$).

Для оценки информативности полученных данных распределения водных сред организма в зависимости от наличия гипертрофии миокарда ЛЖ, проводился анализ влияния сократительной функции

миокарда на перераспределение водных секторов организма. Оценивая влияние уровня фракции выброса (ФВ) было установлено статистически достоверное увеличение ООВ-IV при более низком показателе ФВ (χ -критерий — 4,63, $p=0,03$). Статистически значимого влияния снижения сократительной функции миокарда на другие показатели водного баланса (ООЖ, ОВнутрикл.ж., ОВнекл.ж.) выявлено не было ($p>0,05$). При анализе показателей насосной функции статистически достоверной разницы между двумя группами выявлено не было ($p=0,54$).

Отдельно рассмотрена терапия, способная повлиять на распределение водных объемов жидкостей организма. Учет инфузионной терапии и объема выделенной мочи производился в условиях реанимации и блока интенсивной терапии. Так, среди пациентов первой группы, имеющих гипергидратацию, диуретическую терапию (петлевые диуретики) получали 10 человек, а из пациентов второй группы — 2 человека. Из 10 пациентов первой группы

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных ОКС в зависимости от наличия гипертрофии ЛЖ
Table 1. Comparative characteristics of patients with ACS, depending on the availability of left ventricular hypertrophy

Показатель/ Indicator	Первая группа с ГЛЖ/ The first group with left ventricular hypertrophy	Вторая группа без ГЛЖ/ The second group without left ventric- ular hypertrophy	p
Пол (ж)/ Gender (female)	16(15%)	3(19%)	>0,05
Возраст, лет/ Age, years	58,62±0,8	52,73±2,6	>0,01
Вес, кг/ Weight, kg	88,02±1,5	75,13±4,15	>0,002
ОХС, ммоль/л/ the total cholesterol, mmol/l	5,18±0,13	5,41±0,3	0,5
ТАГ, ммоль/л/ triacylglycerols, mmol/l	1,93±0,08	1,88±0,13	0,8
Курящие пациенты/ smoking patients	66(63%)	12(75%)	>0,05
Стаж курения, лет/ Longevity smoking years	16,79±1,5	19,68±3,88	0,48
СД 2 типа/ type 2 diabetes mellitus	16(15%)	3(19%)	>0,05
АГ/ arterial hypertension	103(99%)	5(31%)	>0,05
Длительность АГ/ duration of hypertension	6,3±0,5	4±1,06	0,11
ФВ/ ejection fraction, %	51,53±0,67	50,68±1,8	0,54
Инфаркт миокарда в анамнезе/ Myocardial infarction in anamnesis	35(34%)	5(31%)	>0,05
Уровень калия крови/ The level of blood potassium	3,99±0,04	3,72±0,02	0,02
Уровень натрия крови/ The level of blood sodium	139,04±1,31	139,15±0,83	0,97
Наличие нарушений ритма/ The presence of arrhythmias	23(22%)	2(12,5%)	<0,05
ОСН III и IV класс тяжести по T.Killip/ acute heart failure III and IV class according to severity	6(6,2%)	0(0%)	<0,05

Примечание: p — достоверность различий между первой и второй группами

Таблица 2. Сравнительные данные Ал и СКФ в двух группах исследования
Table 2. Comparative data of albuminuria and glomerular filtration rate in the two study groups

Показатель/ Indicator	Первая группа/ The first group	Вторая группа/ The second group	p
Ал, мг/л/ albuminuria, mg/l	170±21,9	111,9±11,8	0,05
СКФ, мл/мин/1,73 м ² glomerular filtration rate, ml/min	72,5±1,81	83,12±4,33	0,04

7 человек получали фуросемид в средней дозировке $37,14 \pm 8,08$ мг, три человека получали торасемид в средней дозировке 5 мг. Во второй группе 2 человека получали фуросемид в средней дозировке $30,0 \pm 10,0$ мг. Достоверно значимых изменений при анализе влияния инфузионной терапии на распределение водного баланса в двух исследуемых группах выявлено не было ($p > 0,05$). Анализ влияния диуретической терапии на распределение водных объемов организма не представляется возможным, т.к. сравниваемые группы включают 10 и 2 человека.

Также проведена оценка наличия нарушений ритма (фибрилляции предсердий, суправентрикулярной тахикардии и желудочковой экстрасистолы). Статистический анализ полученных данных позволил установить достоверно значимые отличия в сравниваемых группах. Так, у пациентов первой группы нарушения ритма встречались чаще, чем у больных второй группы ($p = 0,05$). Можно также отметить различия по содержанию уровня калия крови между исследуемыми группами. В первой группе уровень калия был достоверно выше, чем у пациентов второй группы ($p = 0,02$). Анализ натрия крови существенных отличий в обеих группах не показал ($p > 0,05$, табл. 1).

По результатам анализа показателей безжировой массы (БЖМ) и активной клеточной массы (АКМ) в первой группе исследования данные показатели были достоверно выше, по сравнению с аналогичными показателями больных второй группы ($p < 0,01$, табл. 3).

Статистический анализ других показателей биоимпедансометрии — жировой массы, основного обмена на разных этапах исследования — достоверно значимых изменений не выявил ($p < 0,05$).

Согласно современным представлениям, процессы гидратации и дегидратации включают сложный

комплекс взаимодействия метаболизма, микроциркуляции, распределения объемных жидкостных сред между секторами в организме [4, 13].

Патогенетические механизмы нарушения распределения водных сред организма у пациентов с хронической сердечной недостаточностью обусловлены нарушением насосной функции, ухудшением тканевого газообмена, который запускает компенсаторные реакции сердечно-сосудистой системы и приводит к повышению нагрузки на сердечную мышцу, снижение адаптивных возможностей которой нередко обуславливает в последующем развитие клиники сердечной недостаточности (СН) [5]. По данным клинических исследований, гипергидратация, определенная при биоимпедансной спектроскопии, у группы пациентов, получающих программный гемодиализ, приводит к прогрессированию гипертрофии левого желудочка и артериальной гипертензии [6, 12].

Также дисбаланс ионов и жидкости вызывает нарушение ряда фундаментальных процессов (прежде всего электрогенеза), протекающих в клетках миокарда. При ишемии миокарда и дисбалансе водных сред страдают все процессы мембранного электрогенеза: возбудимость клеток миокарда, автоматизм и проведение импульсов возбуждения. При анализе встречаемости нарушений ритма (пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии, фибрилляции предсердий, желудочковой экстрасистолы) в двух сравниваемых группах, наблюдались достоверно значимые отличия. У пациентов с преобладанием увеличенных объемов жидкостей, с достоверно значимым более высоким уровнем содержания калия крови нарушения ритма встречались достоверно чаще, чем у пациентов второй группы.

В большей степени в регуляции нарушений водно-солевого баланса в организме участвуют почки [11]. В проведенном исследовании определяли маркеры

Таблица 3. Распределение водных объемов, БЖМ, АКМ на разных этапах госпитализации
Table 3. Distribution of water volumes, fat free mass, active cell mass at different stages of hospitalization

Группа	Этап	ООВ	ООЖ	ОВнутркл.ж.	ОВнекл.ж.	БЖМ	АКМ
I группа	Долж.	$45,97 \pm 0,5$	$36,74 \pm 0,37$	$24,56 \pm 0,24$	$23,32 \pm 11,03$	$62,81 \pm 0,68$	$41,22 \pm 0,45$
	I	$48,89 \pm 0,59^*$	$37,62 \pm 0,43^*$	$25,71 \pm 0,29^*$	$11,99 \pm 0,27$	$66,79 \pm 0,81^*$	$44,83 \pm 0,55^*$
	II	$48,52 \pm 0,56^*$	$37,44 \pm 0,39^*$	$26,08 \pm 0,28^*$	$19,72 \pm 8,34$	$66,16 \pm 0,79^*$	$45,43 \pm 0,54^*$
	III	$48,95 \pm 0,56^*$	$37,88 \pm 0,42^*$	$26,08 \pm 0,28^*$	$11,70 \pm 0,24$	$66,87 \pm 0,77^*$	$45,58 \pm 0,57^*$
	IV	$49,39 \pm 0,57^*$	$38,14 \pm 0,40^*$	$26,05 \pm 0,28^*$	$12,06 \pm 0,23$	$67,38 \pm 0,78^*$	$45,59 \pm 0,57^*$
II группа	Долж.	$42,82 \pm 1,32$	$34,33 \pm 1,38$	$22,88 \pm 0,92$	$11,44 \pm 0,46$	$58,50 \pm 1,81$	$38,39 \pm 1,19$
	I	$44,62 \pm 2,27^*$	$34,81 \pm 1,54^*$	$23,73 \pm 0,96^*$	$11,07 \pm 0,86$	$60,95 \pm 3,10^*$	$40,92 \pm 1,97^*$
	II	$44,60 \pm 2,03^*$	$34,82 \pm 1,37^*$	$24,01 \pm 1,14^*$	$10,80 \pm 0,42$	$60,93 \pm 2,78^*$	$41,35 \pm 2,28^*$
	III	$45,06 \pm 2,05^*$	$35,16 \pm 1,37^*$	$23,40 \pm 1,01^*$	$11,75 \pm 0,66$	$61,56 \pm 2,81^*$	$40,34 \pm 2,02^*$
	IV	$45,42 \pm 2,09^*$	$34,82 \pm 1,50^*$	$23,88 \pm 1,04^*$	$11,57 \pm 0,76$	$62,05 \pm 2,86^*$	$41,46 \pm 2,08^*$

* — различия между 2 группами достоверны, $p < 0,01$

поражения функции почек, таких как наличие альбуминурии, величина СКФ. Важно отметить, что полученные сведения могут быть объяснены с позиции реализации патологических кардиоренальных взаимоотношений: при наличии структурной перестройки сердечно-сосудистой системы и почек происходит потенцирование патогенетического процесса, усугубляющего прогрессирование данных заболеваний [2]. Проведенными клиническими исследованиями продемонстрирована взаимосвязь повреждения сердца и почек. Так, показано, что в группе пациентов, страдающих хронической ИБС, наличие альбуминурии регистрировалось практически у всех больных (94,1% исследуемых) [3, 15], а снижение СКФ выявлено у 44,4% исследуемых [7]. Более того, наличие артериальной гипертензии и, как следствие, формирование ГЛЖ, значительно повышает риск развития почечной дисфункции, проявляющейся в снижении СКФ [8, 14]. В проведенном исследовании у пациентов с ГЛЖ и увеличенных объемов жидкостей уровень АУ был достоверно выше, а СКФ ниже по сравнению с данными показателями в группе больных без ГЛЖ. Распределение пациентов с острым коронарным синдромом на основании ремоделирования миокарда ЛЖ характеризует более выраженные патогенетические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, что является основой для возникновения нарушений регуляции водного обмена. Обращает внимание, что при статистическом анализе данных всех пациентов, включенных в исследование, практически все больные имели нарушение распределения водного баланса. При ранжировании пациентов в группы, отражающих структурную перестройку миокарда, и изучении параметров водного статуса выявлены достоверные отличия в двух группах по степени выраженности гипергидратации.

Ограничения исследования

В проведенном исследовании было выделено две группы. В первую группу включено 104 человека, а во вторую группу 16 больных. Количество пациентов, включенных во вторую группу, является недостаточным для адекватной статистической обработки, что могло повлиять на выводы данной работы.

Выводы

Проведенное нами исследование с использованием биоимпедансометрии позволило выявить изменения распределения водных сред у пациентов с острым коронарным синдромом с учетом наличия гипертрофии миокарда ЛЖ, не имеющих явных клинических признаков нарушений водного баланса.

У пациентов с ОКС и наличием гипертрофии ЛЖ выявлено достоверное увеличение среднего содержания ООВ, ООЖ, ОВнутрик.л. на всех этапах госпитализации. Также в группе больных с ремоделированием ЛЖ и гипергидратацией отмечалось снижение СКФ и наличие АЛ.

Возможность получения объективной информации о перераспределении жидкости в организме пациента, учет традиционных и почечных факторов риска позволит стратифицировать группы сердечно-сосудистого риска и оптимизировать тактику ведения таких пациентов.

A

Список литературы/References:

1. Анализ причин смертности в РФ [Электронный ресурс]. — Режим доступа: www.gks.ru. — Федеральная служба статистики. — (Дата обращения: 14.02.2016).
Analysis of the causes of mortality in the Russian Federation, the Federal Statistics Service, www.gks.ru (date of access 14.02.2016) [In Russian].
2. Батюшин М.М., Левицкая Е.С., Терентьев В.П., Дюжиков А.А., Поддубный А.В. Прогнозирование сердечно-сосудистого риска у больных ИБС, перенесших операцию реваскуляризации миокарда, с учетом наличия почечных и сердечно-сосудистых факторов риска. Клиническая нефрология. 2011; 1: 39-42.
Batiushin M.M., Levickaja E.S., Terentiev V.P., Dugikov A.A., Poddubnij A.V. Prediction of cardiovascular risk in CHD patients undergoing cardiac surgery myocardial revascularization, taking into account the presence of renal and cardiovascular risk factors. Clinical Nephrology. 2011; 1: 39-42 [In Russian].
3. Батюшин М.М., Левицкая Е.С., Терентьев В.П., Дюжиков А.А., Поддубный А.В., Собин С.В. Оценка влияния "почечных" факторов риска и параметров коронарной бляшки на сердечно-сосудистый прогноз у больных с ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10(4): 59-63.
Batiushin M.M., Levickaja E.S., Terent'ev V.P., Dyuzhikov A.A., Poddubnij A.V., Sobin S.V. Impact evaluation of renal risk factors and parameters of coronary plaques on cardiovascular prognosis in patients with coronary heart disease. Cardiovascular therapy and prevention. 2011; 10(4): 59-63 [In Russian].
4. Вапняр В.В. Иерархическая двухуровневая модель механизма системной регуляции гуморального гомеостаза человека в норме и при патологии. Международный журнал экспериментального образования. 2015; 5: 21-25
Vapnyar V.V. Hierarchical two-level model of mechanism of system of regulation of humoral homeostasis in norm and at a pathology. International journal of experimental education. 2015; 5: 21-25 [In Russian].
5. Васильев А.В., Нестерова Ю.В., Белоусова С.В., Бранд Я.Б. Влияние интраоперационной гипергидратации на течение раннего послеоперационного периода у пациентов после операций прямой реваскуляризации миокарда. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2010; 3(3): 79-81.
Vasil'ev A.V., Nesterov Yu.V., Belousova S.V., brand, J.B. the Impact of intraoperative fluid overload in the early postoperative period in patients after surgery direct revascularization of the myocardium. Cardiology and cardiovascular surgery. 2010; 3(3): 79-81 [In Russian].

6. Крутиков Е.С., Чистякова С.И. Особенности функционально-го состояния почек больных эссенциальной артериальной гипертензией, имеющих избыточную массу тела. Клиническая нефрология. 2014; 5: 16-19.
Krutikov E.S., Chistyakov S.I. Peculiarities of the functional state of kidneys in patients with essential arterial hypertension with overweight. Clinical Nephrology. 2014; 5: 16-19 [In Russian].

7. Левицкая Е.С., Батюшин М.М., Головинова Е.О., Кастанаян А.А., Хрипун А.В. Прогнозирование снижения фильтрационной функции почек у пациентов ИБС в отдаленном периоде после реваскуляризации миокарда. Нефрология. 2015; 5: 42-48.
Levitskaya, E. S., Batiushin M.M., Golovinova E.O., Kastanaian A.A., Khripun A.V. Prediction of decline in renal filtration function in patients with coronary heart disease in remote period after myocardial revascularization. Nephrology. 2015; 5: 42-48 [In Russian].

8. Левицкая Е.С., Батюшин М.М., Терентьев В.П., Дюжиков А.А., Хрипун А.В. Оценка влияния почечных факторов риска и параметров коронарной атеросклеротической бляшки на вероятность развития рецидива стенокардии у больных, подвергшихся реваскуляризации миокарда. Клиническая нефрология. 2012; 3: 30-33.
Levitskaya, E. S., Batiushin M.M., Terent'ev V.P., Dyuzhikov A.A., Khripun A.V. estimation of the effect of renal risk factors and parameters of coronary atherosclerotic plaques on the probability of development of recurrent angina in patients undergoing myocardial revascularization. Clinical Nephrology. 2012; 3: 30-33 [In Russian].

9. Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М.: Наука, 2009; 392.
Nikolaev D.V., Smirnov A.V. Bobrinskaya, I. G., Rudnev, S. G., Bioimpedance analysis of the composition of the human body. M.: Nauka, 2009; 392 [In Russian].

10. Шальнова С.А. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и факторы риска в России. Кардиология. Национальное руководство. М.: Геотар-Медиа, 2010; 37.
Shalnova S.A. Epidemiology of cardiovascular diseases and risk factors in Russia. Cardiology. National leadership. M.: GEOTAR-Media, 2010; 37 [In Russian].

11. Contributions to nephrology (ImpactFactor: 1.8). Department of Heart Diseases, Wroclaw Medical University, and Centre for Heart Diseases, Military Hospital, Wroclaw, Poland. 04/2010; 164:11-23.

12. Gavrilin V.A. Strokov A.G., Ostroumov E.N., Ermolenko A.E. Mechanisms of adaptation of intracardiac hemodynamic load volume in dialysis patients according to radionuclide scintigraphy. Nephrology and dialysis. 2010; 3: 206-208.

13. Kaplan L.J., Kellum J.A. Fluids, pH, ions and electrolytes. Cur Opin Crit Care. 2010; 16: 323-331.

14. Moore H.J., Peters M.N., Franz M.R., Karasik P.E., Singh S.N., Fletcher R.D. Intrathoracic impedance preceding ventricular tachyarrhythmia episodes. Pacing Clin Electrophysiol. 2010; 33: 960-966.

15. Levickaja E.S., Batiushin M.M., Golovinova E.O., Gul'chenko V.V., Chistjakov V.A., Pasechnik D.G. Factor Analysis of Predicting Cardiovascular Death in the Remote Period after Myocardial Revascularization. International Journal of Bio Medicine. 2015; 5(3): 117-122.

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 22.06.2016 г.

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СОСТАВА ТЕЛА,
ОЦЕНИВАЕМЫЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ

	ЖМТ	БМТ	ОВО	ВКЖ	КЖ	КМТ	ММТ	
Амбулаторные и полевые методы								
Калиперометрия	+	+						ЖМТ— жировая масса тела
ИК-отражение	+	+						БМТ — безжировая масса тела
Одночастотный БИА	+	+	+				+	ОВО — общая вода организма
Многочастотный БИА	+	+	+	+	+	+	+	ВКЖ — внеклеточная жидкость
Методы, применяемые в клинических и научных исследованиях								
Гидроденситометрия	+	+						КЖ — клеточная жидкость
Воздушная плетизмография	+	+						КМТ — клеточная масса тела
РКТ, МРТ	+	+						ММТ— минеральная масса тела
Методы разведения			+	+	+			
Рентгеновская денситометрия	+	+					+	

Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. Издательство «Наука» — Москва, 2009. 390 с.

29

Е.Г. Кунакбаева*, Я.М. Вахрушев

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

ИЗУЧЕНИЕ РЕАКТИВНОЙ И ЛИЧНОЙ ТРЕВОЖНОСТИ, КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСПЕПСИЕЙ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

E.G. Kunakbaeva*, Ya.M. Vahrushev

State Budget Educational Institution of Higher Professional Education «Izhevsk State Medical Academy»,
the Department of propedeutics of internal diseases with the cours of nursing, Izhevsk, Russia

THE STUDY OF REACTIVE AND PERSONAL ANXIETY, QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH DYSPEPSIA IN OUTPATIENT DEPARTMENT

Резюме

Проведено комплексное обследование пациентов в поликлинике, включавшее в себя лабораторно-инструментальные методы, тест Спилберга-Ханина на определение уровня тревожности, тест SF 36 для определения уровня качества жизни. В результате выявлено снижение показателей качества жизни у пациентов с диспепсией, причем более низкие показатели качества жизни оказались в группе с органическим поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Низкие показатели психологического здоровья оказались при органической и функциональной диспепсии, а интенсивность боли выше в группе пациентов с эпигастральным болевым синдромом. Результаты теста Спилберга-Ханина продемонстрировали высокую личную тревожность у пациентов с разными типами диспепсий в сравнении с группой здоровых людей. Полученные результаты дополняют клинко-патогенетические сведения о различных вариантах диспепсий.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, органическая диспепсия, качество жизни, показатели физического и психического здоровья, личная и реактивная тревожность, тест Спилберга-Ханина, SF 36.

Abstract

Conducted a comprehensive examination of patients in the outpatient department, including laboratory and instrumental methods, the test of Spielberg-Hanina to determine the level of anxiety, the SF 36 test to determine the level of quality of life. The survey revealed a decline in the quality of life in patients with dyspepsia, the indicators of psychological health in organic and functional dyspepsia is lower than in healthy people. The intensity of pain was higher in patients with epigastric pain syndrome. Lower quality of life were in the group with organic lesions of the upper gastrointestinal tract. The results of the test of Spielberg-Hanin demonstrated high personal anxiety in patients with different types of dyspepsia in comparison with healthy group. The obtained results complement the clinical and pathogenetic information regarding the different kinds of dyspepsia.

Key words: functional dyspepsia, organic dyspepsia, quality of life, indicators of physical and mental health, personal and reactive anxiety, the test of Spielberg-Hanin, SF 36.

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-5-30-32

КЖ — качество жизни, ЛТ — личная тревожность, ОргД — органическая диспепсия, ПДС — постпрандиальный дистресс-синдром, РТ — реактивная тревожность, ФД — функциональная диспепсия, ЭБС — эпигастральный болевой синдром

В последние годы функциональную диспепсию (ФД) рассматривают как проявление психосоматического синдрома. По мнению ряда исследователей, занимающихся функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта, психосоциальные факторы рассматривают определяющими в реакции на бо-

лезнь и поведение больного [2, 5, 10]. В работах зарубежных исследователей [4, 10] показано наличие связи диспепсических симптомов с психосоциальными факторами (соматизация, тревога, стрессовые события). При анализе диспепсических симптомов (рвота, тошнота, раннее насыщение, потеря массы

*Контакты/Contacts. E-mail: Helengen@bk.ru

тела) установлены их корреляции специфическими психосоциальными характеристиками (женский пол, частые посещения врача, болезненное поведение) [6]. При изучении преморбидных характеристик личности у больных с диспепсией получены некоторые особенности эмоциональной сферы — раздражительность, пониженное настроение, угрюмость, мрачность, восприятие нейтральных телесных ощущений как неприятных и болезненных, замкнутость и сенситивность [1, 9, 13]. К изучению качества жизни (КЖ) у пациентов с диспепсией проявляют интерес многие исследователи [8, 11, 12, 15], тем не менее, малоизученными остаются вопросы, касающиеся особенностей изменений КЖ при различных вариантах диспепсий.

Цель нашей работы — комплексное изучение реактивной тревожности, личной тревожности и качества жизни у пациентов с различными вариантами диспепсий в амбулаторно-поликлинических условиях.

Материал и методы

Проведено обследование 86 пациентов с диспепсией. При этом использованы анамнестические и физикальные данные, результаты лабораторно-инструментальных исследований. При фиброгастроскопии желудка и двенадцатиперстной кишки брали биоптаты слизистой оболочки для гистологического исследования. Исследование *Helicobacter pylori* проведено посредством ИФА, ПЦР, ХЕЛПИЛ-теста. Проведено ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря и поджелудочной железы.

Уровень реактивной и личностной тревожности исследовали с помощью опросника Спилберга-Ханина. Используемый тест является информативным способом самооценки уровня тревожности в данный момент — реактивной (ситуационной) тревожности (РТ) и личной тревожности (ЛТ) (как устойчивой характеристики человека). Анкета состоит из двух блоков вопросов, оцениваемых в баллах: один для оценки уровня РТ, другой — ЛТ. При интерпретации показателей можно использовать следующие ориентиры: до 30 баллов — низкая, 31-44 — умеренная, результат 45 и более баллов свидетельствует о высокой тревожности.

Для изучения качества жизни использован опросник SF-36, отражающий физический и психосоциальный статус. Каждое измерение высчитывается в соответствии со шкалой 0 — 100, при этом, чем ниже балл, тем хуже КЖ. Контрольную группу составили 20 практически здоровых человек. Обработка полученного клинического материала проведена аналитическим методом. Статистический анализ включал вычисление относительных (Р) и средних величин (М) с определением их ошибок ($\pm m$), оценка достоверности различий показателей по критерию Стьюдента (t).

Данное исследование прошло этическую экспертизу в Комитете по биомедицинской этике Ижевской государственной медицинской академии. Все исследования выполнены с добровольного согласия каждого из пациентов, при полном разъяснении всех пунктов, что подтверждено подписанным информированным согласием.

Результаты и обсуждение

Пациенты были в возрасте от 18 до 55 лет. Мужчин было 26, женщин — 60. Среди обследованных были 38 пациентов с органической диспепсией (ОргД) и 48 с функциональной диспепсией (ФД). Группу больных с ФД составили 21 пациент эпигастральным болевым синдромом (ЭБС) и 27 — с постпрандиальным дистресс-синдромом (ПДС).

При анализе результатов теста Спилберга-Ханина (табл. 1) выявлено достоверное преобладание величины личной тревожности в группах пациентов с ФД и ОргД в сравнении с контрольной группой. Преобладание высокой и умеренной личной тревожности в группах как с ОргД, так и с ФД отмечали ранее и другие исследователи [3].

Судя по данным таблицы 2, качество жизни по показателям физического здоровья во всех группах больных практически в равной мере было снижено общее здоровье. На таком фоне у больных ОргД существенно было снижено ролевое функционирование и более выражена интенсивность боли при ОргД и ЭБС. Во всех группах больных были снижены психологические показатели здоровья, хотя в большей мере они выражены у пациентов с ОргД.

Таким образом, диспепсические жалобы оказывают влияние на различные сферы жизнедеятельности и снижают качество жизни. Выделяют тип людей с особой гастроинтестинальной лабильностью, у которых любая эмоция изменяет функцию желудочно-кишечного тракта [7]. В этой связи можно предположить существование патологического круга, звеньями которого являются психосоматические нарушения, гастроинтестинальная лабильность, диспепсия.

Таблица 1. Результаты исследования РТ и ЛТ при различных типах диспепсий

Table 1. Results of studies RT and LT at the different types of dyspepsia

Обследуемые группы/ Test group	Реактивная тревожность/ Reactive anxiety	Личная тревожность/ Personal anxiety
ОргД	31,7 $\pm$ 1	45,7 $\pm$ 1,7*
ФД	30,2 $\pm$ 1	46,5 $\pm$ 1,3*
ПДС	34,6 $\pm$ 1,8	42,6 $\pm$ 1,7
Контрольная группа	33,3 $\pm$ 1,6	38,5 $\pm$ 1,7

Примечание: * — достоверные ($P < 0,05$) изменения по отношению к контрольной группе

Таблица 2. *Качество жизни по данным физических и психологических компонентов здоровья при различных вариантах диспепсий*
Table 2. *Quality of life according to the physical and psychological health of the components in different types of dyspepsia*

Показатели/ Indicators		Контрольная группа/ Control group	Функциональная диспепсия/ Functional dyspepsia		ОргД/ organic dyspepsia
			ЭБС/ epigastric pain syndrome	ПДС/ postprandial dis- tress syndrome	
Физические компоненты здоровья/ Physical health components	Физическое функционирование/ Physical functioning	94,6 ± 1,2	90,5 ± 2,7	94,8 ± 1,2	86,7 ± 2,1
	Рольное функционирование/ Role-based functioning	95 ± 5,2	78,9 ± 6,4	85,9 ± 2,3	59,2 ± 2,8*
	Интенсивность боли/ pain intensity	98 ± 1,1	60,6 ± 3,4*	97,5 ± 1,4	55 ± 4,7*
	Общее здоровье/ General health	89,2 ± 1,7	67,9 ± 3,1*	69,9 ± 2,4*	60,7 ± 5,0*
Психологические компоненты здоровья/ Psychological health components	Эмоциональное функционирование/ emotional functioning	87,5 ± 3,7	57,9 ± 7,4*	86,9 ± 5*	41,8 ± 3,2*
	Социальное функционирование/ Social functioning	83,5 ± 1,4	77,7 ± 5	84,6 ± 1,9	64,6 ± 4,6*
	Психологическое здоровье/ Psychological health	82,7 ± 1,7	61,7 ± 2,6*	66,9 ± 1,3*	52,7 ± 4,4*
	Жизнеспособность (витальность)/ Viability	76 ± 1,4	60 ± 2,8 *	65 ± 2,7*	50,8 ± 3,9*

Примечание: * — достоверные (P<0,05) изменения по отношению к контрольной группе

Выводы

При комплексном исследовании больных с ФД и ОргД наблюдается снижение реактивной тревожности и повышение личной тревожности, при этом стоит отметить более высокий уровень РТ при ПДС и преобладание ЛТ при ЭБС. При оценке показателей качества жизни в обеих группах больных были снижены психологические показатели здоровья, при этом в большей степени они выражены у пациентов с ОргД.

Результаты проведенных исследований позволили определить оригинальный патологический круг, состоящий из психосоматических нарушений, гастроинтестинальной лабильности и диспепсии.

Полученные данные могут быть использованы в разработке дифференцированных клинико-патогенетических способов терапии больных с ФД и ОргД в амбулаторно-поликлинических условиях.

А

Список литературы/References:

1. Bernasconi G., Borgerini G., Di Mario F., Magni G. Psychological approach to functional dyspepsia. Pathophysiological and clinical features. Piccin. Nuova Libreria, Padua. 1991: 37-47.

2. Castillo E.J., Camilleri M., Locke G.R. et al. A community-based, controlled study of the epidemiology and pathophysiology of dyspepsia. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2004; 21: 985-996.

3. Drossman D.A., Creed F.H., Olden K.W. et al. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. Gut. 1999; 45 (suppl 2): 25-30.

4. Fischler B., Tack J., De Gucht V. et al. Heterogeneity of symptom pattern, psychosocial factors, and pathophysiological mechanisms in severe functional dyspepsia. Gastroenterology. 2003; 124: 903-910.

5. Fischler B., De Gucht V. Psychosocial correlation of gastric hypersensitivity in dyspepsia. Gut. 2000; 47 (Suppl. 3): 87.

6. Glise H., Wiklund I. Measurement of the impact of heartburn and dyspepsia on quality of life. Aliment Pharmacol. Ther. 1997; 11(suppl2): 73-77.

7. Gubachev Y.M., E. M. Stabrovskiy Clinical-physiological basis of psychosomatic relations. Moscow: Medicine. 1981: 216.

8. Jones M.P., Schlettler A., Olden K., Crowell M.D. Alexithymia and somatosensory amplification in functional dyspepsia. Psychosomatics. 2004; 45 (6): 508-516.

9. Kisker, K. P., Freiburger, G., Roze, G. K., Wolf C. Psychiatry, psychosomatics, psychotherapy. Moscow: Aletheia. 1999: 504.

10. Locke G.R., Zeaver A.L., Lemton L.J., Talley N.J. Psychosocial factors are linked to functional gastrointestinal disorders: A population based nested case-control study. Am. J. Gastroenterol. 2004; 99: 350-357.

11. Mason M.J. Clinical and economic on sequences of dyspepsia in the Community. 2002; 50 (Suppl IV): iv10-iv12.

12. Mones J., Adán A., Segu J.L. et al. Quality of life in functional dyspepsia. Dig. Dis. Sei. 2002; 47: 20-26.

13. Nakao M., Barsky A.J., Kumano H., Kuboki T. Relationship between somatosensory amplification and alexithymia in a Japanese psychosomatic clinic. Psychosomatics. 2002; 43: 55-60.

14. Talley N.J., Weaver A.L., Zinsmeister A.R. Impact of functional dyspepsia on quality of life. Dig. Dis. Sci. 1995; 40: 584-589.

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 28.03.2016 г.

А.Ю. Черников*¹, Л.Г. Землянских²

¹— ОБУЗ «Областной клинический противотуберкулёзный диспансер» комитета здравоохранения Курской области, Курск, Россия

²— ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиопульмонологии, Курск, Россия

ПРОБЛЕМА РЕЦИДИВА САРКОИДОЗА В ПРАКТИКЕ ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО ВРАЧА

A.Yu. Chernikov*¹, L.G. Zemlyanskyh²

¹— «Regional clinical TB dispensary» Committee of health health of Kursk region, Kursk, Russia

²— «Kursk state medical University» Ministry of healthcare of the Russian Federation, Department of Phthisiopulmonology, Kursk, Russia

THE PROBLEM OF RECURRENCE OF SARCOIDOSIS IN THE PRACTICE OF OUTPATIENT PHYSICIAN

Резюме

Цель: обобщение опыта выявления и лечения рецидива саркоидоза в амбулаторной практике. **Материалы и методы:** изучены клинические, лабораторные и инструментальные данные амбулаторных карт 178 больных с рецидивом морфологически подтверждённого саркоидоза, выявленных в Курске с 1997 по 2014 годы. С помощью кластерного анализа (метод K-средних) выделены 3 типа рецидива саркоидоза. **Результаты:** Тип А характеризуется определёнными рентгенологическими особенностями в виде увеличения внутригрудных лимфатических узлов без поражения лёгочной ткани, сезонностью проявления, благоприятным ответом на безмедикаментозную тактику динамического диспансерного наблюдения. Типу В свойственны обязательное вовлечение в процесс лёгочной ткани, наличие дыхательной недостаточности с преобладанием рестрикции, частая необходимость в назначении кортикостероидов. Тип С отмечен появлением внеторакальных поражений, имеет место у пациентов с склонностью к хроническому течению процесса и формированию выраженных остаточных изменений, с большой частотой толерантен к общепринятой терапии. **Заключение:** Таким образом, типизация рецидивов саркоидоза способствует оптимизации объёма обследований при активизации саркоидоза и тактики лечения.

Ключевые слова: саркоидоз, тип рецидива, кортикостероид.

Abstract

The aim: generalize the experience of detection and treatment of recurrence of sarcoidosis in outpatient practice. **Materials and methods.** We investigated the clinical, laboratory and instrumental results in the cards of 178 patients with recurrence of biopsy-proven sarcoidosis and identified in Kursk from 1997 to 2014. Using cluster analysis (K-means method) selected 3 types of relapse of sarcoidosis. **Results:** The type A of the recurrence of sarcoidosis is characterized by a specific x-ray features in the form of increased intrathoracic lymph nodes without destruction of lung tissue, seasonality manifestations, favorable response to the drug-free dynamic tactic dispensary observation. The type B is characterized by a typical mandatory involvement of the lung tissue, the presence of respiratory distress with a predominance of restriction, frequent need to assign corticosteroids. The type C marked by the appearance of watercooling lesions, occurs in patients with a tendency to chronicity of the process and the formation of a pronounced residual changes with great frequency tolerant to conventional therapy. **Conclusions:** Thus, typing recurrence of sarcoidosis optimise volume surveys at activation of sarcoidosis and tactics of treatment.

Key words: sarcoidosis, the type of recurrence, corticosteroid.

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-5-33-37

ВГЛУ — внутригрудные лимфатические узлы

Актуальность темы

Рецидив саркоидоза — это возобновление клинико-рентгенологических признаков активного процесса после регрессии, достигнутой в результате

спонтанной инволюции или предшествующего лечения [3]. Многие авторы называют «контрольной точкой» рецидива срок 4-6 месяцев после окончания лечения [4], однако существует мнение, что в течение года после прекращения терапии возоб-

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

новление активности саркоидоза следует считать обострением, так как оно явилось следствием гипердиагностики регрессии первоначального процесса [3]. Частота рецидивов варьирует от 17,2% до 28,1% у разных исследователей [4, 5]. При этом если первичное выявление саркоидоза, включая гистологическое подтверждение и подбор терапии, происходит в крупных диагностических и клинических центрах, то основное бремя выявления и лечения рецидива в основном ложится на плечи поликлинического терапевта или пульмонолога. Трудность последней задачи заключается в том, что критерии прогнозирования, верификации и терапии рецидива не систематизированы в руководствах и практических рекомендациях, а данные литературы подчас противоречат друг другу. Так, поиски генетической детерминанты рецидива не привели биологов к единому мнению, хотя были установлены статистически значимые ассоциации G аллели в локусе rs1891467 в TGF- β 2 и острого течения саркоидоза, однонуклеотидного полиморфизма TGF- β 3 (rs3917200) и фиброза лёгких, гаплотипа DRB*04-DQB1*0301 и риска развития манифестации саркоидоза [7, 8]. Профессором Б.И. Дауровым на материале 616 больных с реактивацией процесса были установлены следующие факторы риска развития рецидива: женский пол, возраст более 40 лет, генерализованный процесс, наличие тяжёлых сопутствующих заболеваний, большие остаточные изменения, вредные условия труда, короткий (менее 4 месяцев) курс гормонотерапии, гипотиреоз, низкий уровень кортизола (менее 200 н/моль) [3]. Выявление данных факторов не объясняло причины рецидивирующего течения саркоидоза, но направляло внимание специалиста на отдельные категории пациентов в процессе определения срока диспансерного наблюдения и кратности обследования. Впоследствии бразильские учёные предложили выделять рецидив как отдельный фенотип болезни, однако это не повлекло за собой выявление характерных особенностей течения процесса, имеющих значение для подбора тактики лечения [9]. Предлагаемые принципы терапии весьма вариабельны: использование малых доз кортикостероидов, назначение больших доз на длительный срок, замена кортикостероидов на цитостатики или производные аминокислоты [1, 3, 4]. Разброс тактических схем во многом объясняется отсутствием типизации клинических проявлений рецидива [2, 6]. Таким образом, скудные литературные данные о прогнозировании, клинических проявлениях, течении и лечении рецидива саркоидоза в поликлинической практике подтолкнули нас к обобщению собственного опыта решения данной проблемы.

Цель исследования: изучить и обобщить собственный опыт выявления и лечения рецидива саркоидоза в амбулаторной практике.

Материалы и методы

Анализировались клиничко-рентгенологические, лабораторные, инструментальные данные в амбулаторных картах больных саркоидозом, находящихся под диспансерным наблюдением на сроке от 2 до 10 лет. Всем пациентам проводились: субъективное и объективное обследование, обзорная рентгенография и компьютерная томография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование периферических лимфатических узлов и внутренних органов, исследование функции внешнего дыхания, электрокардиография, общие анализы крови и мочи. Все исследования были рекомендованы для обследования больных саркоидозом соглашением Европейского респираторного общества (1999) и согласительными клиническими рекомендациями Российского респираторного общества (2014). Обследование назначалось с периодичностью 1 раз в 4-6 месяцев или при самообращении пациента с жалобами, подозрительными на рецидив заболевания. Использовалась классификация ЦНИИТ (1982), во многом соответствующая МКБ-10. В случае необходимости назначалась безмедикаментозная тактика или рекомендованные вышеуказанными методическими документами препараты. Дизайн исследования: ретроспективное, сравнительное. Критерии включения в исследование: 1) изначальное гистологическое подтверждение саркоидоза; 2) согласие пациента. Критерии исключения: 1) отказ пациента от проведения обследования; 2) категорический отказ от амбулаторного диспансерного наблюдения. Все пациенты давали письменное согласие в амбулаторной карте на проведение обследования и лечения, а также письменное согласие на использование полученных данных в настоящем исследовании. Научное исследование было утверждено 14.11.2011 г (протокол № 3) на заседании учёного Совета и соответствовало этическим стандартам локального биоэтического комитета при ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Обработка данных проводилась с помощью программы SPSS 16.0. Использовались следующие статистические величины: вероятность события P , 85%-й доверительный интервал для вероятности события 1β ; критерий z для сравнения качественных переменных (аналог t -критерия Стьюдента); кластерный анализ (метод К-средних); критерий Фишера-Снедекера (F), расчёт которого осуществлялся на основе методики ANOVA для биномиальных переменных; уровень значимости p (статистически значимым считался $p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Под нашим наблюдением находилось 178 больных с рецидивом морфологически подтверждённого саркоидоза, выявленных в Курске с 1997 по 2014 годы.

Из них женщины — 125 (70,2%), мужчины — 53 (29,8%). Средний возраст 42±3 года.

В медицинской литературе принято считать контрольной точкой рецидива 4-6 месяц после прекращения терапии. Мы относили к рецидивам саркоидоза те случаи прогрессирования процесса, которые возникли через 6 месяцев и более после окончания лечения или динамического наблюдения. Большая часть рецидивов была выявлена при самообращении пациента — 126 (70,7±4,9%), при контрольном осмотре — 52 (29,3±4,9%). При первом выявлении саркоидоза у этих пациентов самообращение установлено в меньшем количестве случаев — 83 (46,7±5,3%) ($p<0,05$). Многие больные сами распознают предвестники реактивации своего заболевания и своевременно обращаются к врачу. Чаще всего отмечают появление грануляций в области старых рубцов, возникновение новых кожных элементов (в основном бляшек), усиление одышки, болевые ощущения в грудной клетке неопределённой локализации, похудание, немотивированное снижение работоспособности и быстрое развитие усталости. Значительно реже встречаются другие симптомы, характерные для первичного выявления саркоидоза, а именно узловатая эритема, субфебрильная лихорадка, кашель. Анализируя клинико-рентгенологические данные, варианты терапии и течения заболевания с помощью кластерного анализа (метод К-средних) мы выделили 3 типа рецидива саркоидоза: тип А — только увеличение ВГЛУ (1 кластер), тип В — появление очагов и конгломератов в лёгких (2 кластер), тип С — только внелёгочные проявления (3 кластер) (таблица 1).

Тип рецидива А характеризуется увеличением внутригрудных лимфатических узлов. Чаще встречается у женщин — 48 (77,4±7,6%). При первичном выявлении встречался саркоидоз ВГЛУ — 51 (82,3±6,9%), саркоидоз ВГЛУ и лёгких — 11 (17,7±6,9%). У части пациентов рецидив был уже не первым, при этом выделялась группа пациентов, для которых появление рецидива типа А являлось привычным (2-5 эпизодов) — 13 (20,9±7,5%). В последнем случае с каждым новым эпизодом локализация поражений не отличалась вариабельностью. Наибольшее количество случаев выявлено в период с января по апрель — 39 (62,9±8,8%), то есть имеет место выраженная сезонность появления рецидивов типа А в период холодной погоды и следующим за ним потеплением. При профилактическом осмотре выявлено — 15 (24,2±7,8%), при самообращении — 47 (75,8±7,8%). Основные жалобы: появление предвестников рецидива — 43 (69,4±8,3%), нарастание общего недомогания — 39 (62,9±8,8%), наличие узловатой эритемы — 18 (29,0±8,3%). При лучевой визуализации отмечалось увеличение бронхопульмональных лимфоузлов — 59 (95,1±3,9%), трахеобронхиальных — 42 (67,7±8,5%), паратрахеальных — 40 (64,5±8,8%). При этом после лечения впервые выявленной формы саркоидоза у этих пациентов сохранялись увеличенными внутригрудные лимфоузлы более 10 мм в диаметре — 17 (27,4±8,2%), имел место пневмосклероз — 30 (48,3±9,1%), грубые фиброзные изменения и деформация бронха — 7 (11,3±5,8%). При исследовании функции внешнего дыхания чаще встречалось незначительное снижение обструктивных показателей (колебания ОВФ₁ в пределах 15%) — 9 (14,5±6,9%). Лабораторные показатели не

Таблица 1. Распределение клинических признаков по кластерам рецидива саркоидоза.
Table 1. The distribution of clinical signs in clusters of recurrence of sarcoidosis.

Клинический признак/ Clinical symptom	1 кластер/ 1 cluster (n=62)	2 кластер/ 2 cluster (n=91)	3 кластер/ 3 cluster (n=25)	F	P
	P	P	P		
Появление предвестников заболевания/ The appearance of the harbingers of the disease	0,694	0,341	0,160	15,8	<0,01
Прогрессирование дыхательной недостаточности/ The progression of respiratory failure	0,339	0,758	0,440	16,57	<0,01
Увеличение ВГЛУ/ The increase in thoracic lymph nodes	1,000	0,407	0,120	67,7	<0,001
Прогрессирование лёгочного компонента/ The progression of the pulmonary component	0,065	1,000	0,200	180,3	<0,001
Появление внеторакальных поражений/ The appearance sarcoidosis lesions of other organs	0,177	0,472	1,000	34,0	<0,01
Эффективность/ Efficiency:					
- динамического наблюдения/ of drug-free dynamic monitoring	0,645	0,264	0,040	22,16	<0,01
-кортикостероидной терапии/ of corticosteroid therapy	0,323	0,692	0,400	12,45	<0,01
- альтернативных препаратов/ of alternative drugs	0,032	0,044	0,560	41,43	<0,001

отклонялись от нормальных значений. При наблюдении пациентов с типом рецидива А хорошо зарекомендовала себя безмедикаментозная тактика — 39 (62,9±8,8%), в случае её неэффективности применялись кортикостероиды в небольших дозах, препараты аминохинолина. Таким образом, типу рецидива саркоидоза А характерны определённые рентгенологические особенности, сезонность проявления, благоприятный ответ на безмедикаментозную тактику динамического диспансерного наблюдения.

Тип рецидива В характеризовался появлением очаговых изменений — 74 (81,3±5,9%), реже — инфильтративных изменений в лёгочной ткани — 17 (18,7±2,8%), при этом увеличение размеров внутригрудных лимфоузлов имело место лишь у 37 (40,7±7,3%). Большие остаточные изменения первоначального процесса наблюдали у 38 (41,8±7,9%). Среди пациентов преобладали женщины — 61 (67,0±7,1%), однако частота проявления у мужчин была достоверно выше, чем при рецидиве типа А ($p<0,05$). При первичном выявлении преобладал саркоидоз ВГЛУ и лёгких — 87 (95,6±3,0%), но встречался и саркоидоз ВГЛУ — 4 (4,4±3,0%). Доля пациентов, для которых этот рецидив был уже не первым, значительно превышала по численности аналогичную группу при рецидиве А — 41 (45,1±7,5%) ($p<0,05$), хотя следует отметить, что при рецидиве типа В с каждым новым эпизодом в процесс вовлекались и новые участки лёгких. При профилактическом осмотре выявлено — 37 (40,7±7,3%), при самообращении — 54 (59,3±7,3%). Все случаи выявлялись равномерно в течение года, не создавая выраженной сезонности выявления. Основные жалобы: проявления дыхательной недостаточности (одышка от 3 до 5 баллов по шкале Борга) — 69 (75,8±6,5%), реже — появление предвестников рецидива — 31 (34,1±7,2%), узловой эритемы — 6 (6,5±3,7%), нарастание общего недомогания — 24 (26,4±6,6%). Встречались внеторакальные проявления саркоидоза: поражение периферических лимфоузлов — 8 (8,8±4,3%), селезёнки — 4 (4,4±3,0%), кожи — 1 (1,1±1,4%), глаз — 1 (1,1±1,4%), сердца — 1 (1,1±1,4%). При исследовании функции внешнего дыхания чаще встречались рестриктивные нарушения в пределах дыхательной недостаточности I — II степени — 65 (71,4±6,8%), обструктивные нарушения — 17 (18,7±5,9%). При лабораторном исследовании имели место повышение острофазовых показателей крови и СОЭ — 85 (93,4±3,7%), лимфопения — 5 (5,5±3,5%), лимфоцитоз — 36 (39,6±7,3%), нейтрофилёз со сдвигом влево — 27 (29,7±6,9%), моноцитоз — 12 (13,2±5,0%), повышения уровня кальция крови — 10 (11,0±4,7%). При наблюдении пациентов с типом рецидива В безмедикаментозная тактика была эффективна только у 6 (6,6±3,7%), использовались кортикостероиды в первоначальной дозировке 0,5 мг/кг курсом не менее 6 месяцев — 80 (87,9±4,9%), а также производные аминохинолина — 5 (5,5±3,5%). Следова-

тельно, типу рецидива саркоидоза В свойственны обязательное вовлечение в процесс лёгочной ткани, наличие дыхательной недостаточности с преобладанием рестрикции, частая необходимость в назначении кортикостероидов.

Тип рецидива С характеризовался появлением внеторакальных поражений саркоидоза без признаков прогрессирования в лёгких и внутригрудных лимфоузлах. В основном диагностировались кожные проявления — 15 (60±14,1%), и вовлечение в процесс периферических лимфоузлов — 9 (36±13,8%). Имел место 1 верифицированный случай поражения почек с летальным исходом. Этот тип рецидива значительно преобладал у женщин — 16 (64±13,8%). Выявлялся только при самообращении. При первичном выявлении встречался лишь саркоидоз ВГЛУ и лёгких. У подавляющего большинства пациентов случай рецидива был не первый, до этого были зафиксированы эпизоды рецидивов типа В — 20 (80±11,5%). Жалобы пациентов характеризовались симптоматикой со стороны поражённого органа, но также отмечены общая слабость — 4 (16±10,5%), одышка — 11 (44±14,2%). При лучевой визуализации определялись чаще выраженные остаточные изменения первоначального процесса (выраженный фиброз доли или сегмента, пакет стабильно увеличенных внутригрудных лимфоузлов преимущественно бронхопупмональной или трахеобронхиальной локализации) — 18 (72±2,2%), реже незначительные остаточные изменения — 7 (28±2,2%). При исследовании функции внешнего дыхания рестриктивные нарушения установлены — 18 (72±2,2%), обструктивные — 5 (20±11,5%). Изменения лабораторных показателей не носили какой-либо специфический оттенок. При поражении почек имел место подъём креатинина крови в 4-5 раз от нормы. Назначение кортикостероидов в дозе 1 мг/кг веса приносило улучшение в 10 (40±14,1%) случаях. В анамнезе у 25% пациентов имелась кортикостероидрезистентность при лечении предыдущих случаев рецидива саркоидоза. Назначение производных аминохинолина приносило улучшение у 66,7% пациентов с кожной локализацией процесса. Таким образом, тип рецидива С характеризовался появлением внеторакальных поражений, имел место у пациентов с склонностью к хроническому течению процесса и формированию выраженных остаточных изменений, с большой частотой не поддавался общепринятой терапии.

Заключение

Обобщение длительного опыта работы с больными, страдающими рецидивом саркоидоза, привело к типизации рецидивов этого загадочного заболевания. Установлены три типа рецидивов саркоидоза. Тип А характеризуется преимущественным увеличением внутригрудных лимфоузлов, сезонностью проявле-

ний, благоприятным ответом на безмедикаментозную тактику динамического диспансерного наблюдения. Тип В отличался обязательным вовлечением в патологический процесс лёгочной ткани, наличием выраженной дыхательной недостаточности с преобладанием рестрикции, частой необходимостью назначения кортикостероидов. Тип С характеризовался появлением внеторакальных поражений, имел место у пациентов с наклонностью к хроническому течению процесса и формированию выраженных остаточных изменений, с большой частотой не поддавался общепринятой терапии. Выделение типов рецидива в практической деятельности способствует оптимизации объёма обследований и тактики лечения при активизации саркоидоза.

A

Список литературы/References:

1. Борисов С.Е. Саркоидоз как биологическая и медицинская проблема. Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. 2006; 4: 4–8.
Borisov S.E. Sarcoidosis as a biological and medical problem. Probl Tuberk Bolezn Legk. 2006; 4: 4–8 [In Russian].
2. Визель И.Ю., Шмелёв Е.И., Баранова О.П. и др. Состояние больных саркоидозом исходно и 10 лет спустя при различной тактике их ведения (мультицентровый анализ). Пульмонология. 2012; 4: 10–12.
Visel I.Y., Shmelev E.I., Baranova O.P. et al. Health status of sarcoidosis patients in baseline and in 10 years under different treatment strategies (multicenter analysis). Pulmonology. 2012; 4: 29–33 [In Russian].
3. Дауров Б.И. Саркоидоз. М.: Оверлей, 2006: 193–209.
Daurov B.I. Sarcoidosis. Moscow: Overlay, 2006: 193–209 [In Russian].
4. Саркоидоз. Под ред. А.А.Визеля. М.: Атмосфера, 2010: 349–359.
Sarcoidosis /edited by A. A. Vizel. Moscow: Atmosphere, 2010: 349–359 [In Russian].
5. Черников А.Ю., Дауров Б.И. Эффективность диспансеризации больных саркоидозом в условиях общей лечебной сети. Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. 2007; 8: 3–5.
Chernikov A.Yu., Daurov B.I. Efficiency of clinical examination of patients with sarcoidosis under the conditions of general health care network. Probl Tuberk Bolezn Legk. 2007; 8: 3–5 [In Russian].
6. Черников А.Ю., Землянских Л.Г. Фенотипы саркоидоза. Пульмонология. 2012; 5: 53–55.
Chernikov A.Y., Zemlyanskikh L.G. The phenotypes of sarcoidosis. Pulmonology. 2012; 5: 53–55 [In Russian].
7. Hiroe S., Felix A., Tarig A. et al. Sarcoidosis HLA class II genotyping distinguishes differences of clinical phenotype across ethnic groups. Chest. 2005; 128: 207–215.
8. Pabst S., Fränken T., Schönauf J. et al. Transforming growth factor- β gene polymorphisms in different phenotypes of sarcoidosis. Eur. Respir. J. 2011; 38: 169.
9. Rodrigues S., Rocha N., Lima M. et al. Factor analysis of sarcoidosis phenotypes at two referral centers in Brazil. Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2011; 28: 34–43.

*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 06.07.2016 г.

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРИ САРКОИДОЗЕ:

Клинические признаки: наличие кашля и одышки при выявлении, наличие поражения нескольких органов и систем с клиническими признаками, длительный субфебрилитет.

Анамнестические данные: старший возраст при выявлении, афро-американцы или скандинавы; экологические факторы (пыль и химическое воздействие), гиперинсоляция, стрессовые ситуации. Изначально хроническое течение заболевания. Факт применения СКС в прошлом, недостаточно эффективный результат первого в жизни курса СКС терапии, рецидив после лечения стероидами. Курс противотуберкулёзной терапии без подтверждённого туберкулёза.

Лабораторные признаки: лимфопения (абсолютная лимфопения), палочкоядерный сдвиг, повышение фибриногена и кальция крови, гипоальбуминемия, повышение γ -глобулинов выше 25%, глубокое угнетение Т-клеточного иммунитета, выявление зернистых форм МБТ в мокроте, ЖБАЛ или крови; большее содержание нейтрофилов и эозинофилов в ЖБАЛ, снижение диффузионной способности лёгких, снижение ОФВ₁ и ЖЕЛ на момент выявления.

Рентгенологические признаки: рентгенологические стадии III или IV, саркоидоз лёгких без поражения лимфатических узлов, значительное увеличение ВГЛУ при выявлении, выраженная деформация лёгочного рисунка, наличие прогрессирующего сетчатого фиброза, плевральные изменения.

Бронхоскопические признаки: стеноз и деформация просветов бронхов, саркоидозные поражения слизистой бронхов, выпадение гранулём и бляшек в стенке бронха

Внелёгочные проявления: Lupus pernio, задний увеит, кисты костей рук, саркоидоз сердца, Cor pulmonale, тахикардия в течение длительного времени, поражение синусов, неврологические признаки без паралича Белла, нефролитиаз.

Генетика: АПФ–генотип DD.

Российское Респираторное Общество. Диагностика и лечение саркоидоза (Федеральные согласительные клинические рекомендации), 2014.

Я.М. Вахрушев, А.П. Лукашевич*

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

К ВОПРОСУ ДИАГНОСТИКИ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЭНТЕРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Ya.M. Vakhrushev, A.P. Lukashevich*

Izhevsk State Medical Academy, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Izhevsk, Russia

TO THE QUESTION OF DIAGNOSTICS AND PATHOGENETIC THERAPY OF ENTEROPATHY IN PATIENTS WITH CHOLELITHIASIS

Резюме

Цель работы. Выяснить характер изменений тонкокишечных функций и определить способ их коррекции у пациентов с желчнокаменной болезнью (ЖКБ). **Материалы и методы.** У 75 пациентов с I стадией ЖКБ, помимо клинических данных, изучали полостное, мембранное пищеварение и всасывание в тонкой кишке (ТК). Проводилась оценка микрофлоры кишечника путем выявления синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) с помощью водородного дыхательного теста. Проводилось исследование гормонов щитовидной железы, надпочечников и поджелудочной железы методом электрохемилюминисцентного иммуноанализа. **Результаты.** У 91,3% больных ЖКБ отмечено нарушение различных этапов пищеварительного процесса в ТК, у 64,7% пациентов установлен СИБР. Применение энзистала и рибоксина оказывало положительный эффект в купировании клинических симптомов ЖКБ, а также общих энтеральных симптомов. В процессе лечения отчетливо улучшались полостное пищеварение, пристеночный гидролиз и всасывание в ТК. Достоверно снизился прирост водорода в выдыхаемом воздухе с $30,68 \pm 9,89$ ppm до $8,79 \pm 0,72$ ppm в течение первых 60 минут исследования, что свидетельствует об уменьшении СИБР. Выявлены положительные изменения в секреции гормонов, способствующие улучшению тонкокишечных функций. **Заключение.** Использование энзистала в сочетании с рибоксином в лечении энтеропатии у пациентов с ЖКБ является обоснованным по отношению к патогенезу и эффективным по отношению к клинической симптоматике.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, пищеварение и всасывание, тонкая кишка, синдром избыточного бактериального роста, гормоны, энзистал, рибоксин.

Abstract

The aim. Specification the features of violations of the functional characteristics of the small intestine and definition the way of correction in patients with cholelithiasis. **Materials and methods.** 75 patients with prestone stage of cholelithiasis were examined. Clinical symptoms, cavitory, membrane digestion and absorption in the small intestine were studied. The intestinal microflora assessment by identification of the bacterial overgrowth syndrome in the small intestine by respiratory tests with lactulosum was carried out. Research of hormones (gastrin, insulin, hydrocortisone, thyroxine and thyrotropic hormone) was conducted by method of the electrochemiluminescence. **Results.** 91,3% of patients had disturbances of various stages hydrolytic-resorbitive process in the small intestine, 64,7% of patients had bacterial overgrowth syndrome in the small intestine. Use as part of complex therapy the enzystal and the riboxin rendered a positive effect in stopping the clinical symptoms of cholelithiasis and general enteral symptoms. In the course of treatment cavitory, membrane digestion and absorption in the small intestine distinctly improved. Reliable depression of the gain of concentration of hydrogenium in the expired air from $30,68 \pm 9,89$ ppm to $8,79 \pm 0,72$ ppm in the first 60 minutes of research, the bacterial overgrowth syndrome in the small intestine demonstrating decrease is noted. The positive changes in secretion of hormones promoting restoration of the functional characteristics of the small intestine are taped. **Conclusion.** Use the enzystal in combination with the riboxin in treatment of the enteropathy in patients with cholelithiasis is pathogenetic reasonable and clinically effective.

Key words: cholelithiasis, digestion and absorption, the small intestine, bacterial overgrowth syndrome, hormones, enzystal, riboxin.

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-5-38-44

ЖК — желчные кислоты, ЖКБ — желчнокаменная болезнь, T_4 — тироксин, ТК — тонкая кишка, ТТГ — тиреотропный гормон, СИБР — синдром избыточного бактериального роста, ЭГЦ — энтерогепатическая циркуляция

*Контакты/Contacts. E-mail: anna.lukashevich.89@mail.ru.

Известно, что большинство пациентов с желчно-каменной болезнью (ЖКБ) имеют признаки структурно-функциональных нарушений со стороны органов пищеварения [4], включая тонкую кишку (ТК). При этом многообразие функций ТК при ЖКБ остается недостаточно изученным, хотя она является важным звеном в энтерогепатической циркуляции (ЭГЦ) желчных кислот (ЖК). В ТК происходит бактериальная деконъюгация большинства ЖК, после чего они всасываются в кровь и по системе воротной вены возвращаются в печень. В печени вновь происходит конъюгация ЖК с аминокислотами, а затем выделение их в кишечник в составе желчи [2, 8, 17]. Уменьшение в желчи ЖК способствует нарушению ее коллоидных свойств, на фоне чего происходит образование желчных камней [24, 23].

Одной из возможных причин нарушения всасывания ЖК считают увеличение времени кишечного транзита, приводящее к увеличению времени для бактериальной конъюгации независимо от состава микрофлоры [9, 10, 12, 15]. Немаловажную роль в нарушении ЭГЦ ЖК имеет ускорение кишечного пассажа, приводящее к увеличению элиминации ЖК с калом и уменьшению их всасывания [3, 18]. Вместе с тем на сегодняшний день не выяснены характеристики пищеварительного процесса в ТК у пациентов с ЖКБ. Практически не ведутся поиски путей восстановления нарушенных кишечных функций, хотя они могли бы стать важным направлением в профилактике желчного камнеобразования.

Цель работы — выяснить характер изменений тонкокишечных функций и определить способ их коррекции у пациентов с ЖКБ.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты в соответствии со следующими критериями: возраст 18-65 лет и наличие I (предкаменной) стадии ЖКБ. Диагноз был установлен на основании данных клинических методов и ультразвукового исследования органов брюшной полости. Из исследования исключались пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника, эндокринными заболеваниями, туберкулезом и онкологическими заболеваниями, гепатитами и циррозами печени, ВИЧ-инфекцией, беременные.

Состояние ТК оценивали по клиническим данным, результатам функциональных нагрузочных проб с растворимым крахмалом, сахарозой и глюкозой, копрологическому исследованию. С помощью пробы с растворимым крахмалом изучали полостное пищеварение, с сахарозой — мембранное пищеварение, с глюкозой — всасывание в ТК. Глюкозу в крови определяли натощак, после чего пациенты принимали внутрь по 50 г крахмала, сахарозы или глюкозы, рас-

творенных в 200 мл теплой воды, затем определяли прирост гликемии через 30 минут, 1 и 2 часа на аппарате «ЭКСКАН-Г», имеющем глюкозооксидазную мембрану МГ-1.

Для выявления синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в ТК проводили водородные дыхательные тесты с лактулозой на аппарате ЛактофаН2 фирмы АМА (Санкт-Петербург). Данное исследование начинается с измерения базального уровня водорода, затем пациенты принимают внутрь 20 г лактулозы, растворенной в 200 мл кипяченой воды, после чего концентрацию водорода в выдыхаемом воздухе определяют каждые 20 минут в течение 2 часов. Результат теста считался положительным при увеличении градиента водорода более 10 ppm в 1-й час исследования [20].

Изучение гормонов щитовидной железы, надпочечников, поджелудочной железы, тонкой кишки в периферической крови включало определение тироксина (T_4), тиреотропного гормона (ТТГ), кортизола, инсулина и гастрина, и осуществлялось методом электрохемилюминисцентного иммуноанализа на анализаторе IMMULITE фирмы «Siemens».

В группу контроля были включены 20 лиц в возрасте 20-59 лет, не имевших жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта.

Обследование больных осуществлялось при обязательном подписании ими информированного добровольного согласия согласно приказа № 390н Минздравсоцразвития РФ от 23 апреля 2012 г.

Результаты исследования оценивали с помощью программ статистической обработки Excel и Biostat. Данные представляли в виде средних величин (M) с учетом ошибок средней ($\pm m$); сравнение показателей осуществляли методом корреляционного анализа. Достоверность оценивали по критерию Стьюдента при нормальном распределении выборки.

В ходе выполнения работы все пациенты с ЖКБ были разделены на группы наблюдения и сравнения. В группу наблюдения были включены 50 пациентов, получавших помимо традиционной терапии препарат энзистал, содержащий ферменты поджелудочной железы и ЖК, в сочетании с рибоксином, активизирующим метаболические и регенераторные процессы в слизистой оболочке ТК. Рибоксин назначался по 400 мг 3 раза в день, энзистал — по 1 таблетке 3 раза в день в течение 14 дней. Группу сравнения составили 25 пациентов, получавших лечение предкаменной стадии ЖКБ в соответствии с медико-экономическим стандартом (спазмолитики или прокинетики, урсодезоксихолевая кислота). Группы больных были уравновешены по полу и структуре сопутствующих заболеваний.

Результаты и обсуждение

В клинических условиях проведено обследование 75 больных предкаменной стадией ЖКБ в возрасте 19-64 лет. Мужчин было 21 (28%), женщин — 54 (72%). Средний возраст больных составил 40,2±3,5 лет.

Основными клиническими симптомами у пациентов до лечения явились боли в эпигастрии и правом подреберье, вздутие и урчание в животе, отрыжка, горечь во рту, изжога. Применение в составе комплексной терапии энзистала в сочетании с рибоксином в сравнении с традиционным лечением превосходило в устранении болей в животе, метеоризма, горечи во рту, тошноты, расстройств стула (табл. 1).

В табл. 2, в ходе лечения приведены общие неспецифические симптомы, отражающие трофические нарушения, при этом более выраженная положительная динамика их отмечена в группе наблюдения.

При объективном исследовании был выявлен желтый налет на языке у 45 (90%) больных группы наблюдения и у 23 (92%) больных группы сравнения, болезненность при пальпации живота в околопупочной области у 22 (44%) и у 10 (40%), в точке Поргеса — у 26 (52%) и у 13 (52%), по ходу толстой

кишки — у 11 (22%) и у 6 (24%), вздутие и урчание в животе — у 23 (46%) и у 12 (48%) больных соответственно. В ходе лечения отмечен положительный эффект в отношении объективных симптомов заболевания, более заметный в группе наблюдения. Так, после применения в составе комплексной терапии энзистала и рибоксина, желтый налет на языке постепенно уменьшился и исчез у 36 (80%) больных, болезненность живота при пальпации в околопупочной области — у 15 (68,2%), в точке Поргеса — у 13 (50%), по ходу толстой кишки — у 8 (72,7%), вздутие и урчание в животе — у 18 (78,3%) больных соответственно. В группе сравнения обложенность языка уменьшилась у 12 (52,2%) больных, болезненность живота при пальпации в околопупочной области — у 8 (36,4%), в точке Поргеса — у 5 (38,5%), по ходу толстой кишки — у 3 (50%), вздутие и урчание в животе — у 5 (41,7%) больных соответственно.

В ходе лечения пациентов с предкаменной стадией ЖКБ отмечен положительный эффект и в отношении тонкокишечных функций (табл. 3).

Так, прирост концентрации глюкозы в крови после перорального приема растворимого крахмала через 30 минут от начала исследования в группе наблюдения до лечения составил — 0,15±0,05 ммоль/л, после

Таблица 1. Клинические симптомы у больных ЖКБ в процессе лечения
Table 1. Clinical symptoms in patients with cholelithiasis in the course of treatment

Симптомы/ Symptoms	Группа наблюдения/ Group of observation (n=50)				Группа сравнения/ Group of comparison (n=25)			
	До лечения/ Before treatment		После лечения/ After treatment		До лечения/ Before treatment		После лечения/ After treatment	
	Абс. Число/ Abs. numb.	%	Абс. Число/ Abs. numb.	%	Абс. Число/ Abs. numb.	%	Абс. Число/ Abs. numb.	%
Эпигастрий/Epigastrium Правое подреберье/Right subcostal Левое подреберье/Left subcostal Околопупочная область/ Umbilical region По ходу толстой кишки/ On a course the colon	18	36	-	-	10	40	2	8
	18	36	-	-	9	36	3	12
	11	22	-	-	8	32	-	-
	10	20	-	-	7	28	4	16
	11	22	1	2	6	24	1	4
Боли в животе/Stomach ache По всему животу/ The entire surface of the abdomen	4	8	1	2	2	8	-	-
Вздутие и урчание в животе/ Flatulence and rumbling in the stomach	32	64	3	6	18	72	6	24
Тошнота/Nausea	21	42	-	-	12	48	1	4
Рвота/Vomiting	6	12	-	-	3	12	-	-
Горечь во рту/Bitterness in the mouth	17	34	-	-	9	36	2	-
Отрыжка/Belching	19	38	1	2	10	40	2	8
Изжога/Heartburn	14	28	1	2	7	28	1	4
Запоры/Constipation	8	16	-	-	5	20	1	4
Поносы/Diarrhea	9	18	1	2	4	16	-	-
Чередование запоров и поносов/ Alternating constipation and diarrhea	1	2	-	-	1	4	-	-

Таблица 2. Общие неспецифические симптомы у больных ЖКБ в процессе лечения
Table 2. General nonspecific symptoms in patients with cholelithiasis in the course of treatment

Симптомы/ Symptoms	Группа наблюдения/ Group of observation (n=50)				Группа сравнения/ Group of comparison (n=25)			
	До лечения/ Before treatment		После лечения/ After treatment		До лечения/ Before treatment		После лечения/ After treatment	
	Абс. число/ Abs. numb.	%	Абс. число/ Abs. numb.	%	Абс. число/ Abs. numb.	%	Абс. число/ Abs. numb.	%
Общая слабость/Generalized weakness	23	46	2	4	12	48	4	16
Снижение аппетита/ Decreased appetite	9	18	-	-	5	20	1	4
Похудание/Weight Loss	15	30	-	-	7	28	1	4
Сухость кожи/Dryness of the skin	17	34	4	8	8	32	5	20
Ломкость ногтей/Brittle nails	11	22	3	6	5	20	5	20
Выпадение волос /Hair loss	14	28	2	4	7	28	6	24
Стоматиты, глосситы/ Stomatitis, glossitis	9	18	2	4	4	16	1	4
Судороги в мышцах/ Spasms in the muscles	6	12	2	4	3	12	1	4
Парестезии/Paresthesias	10	20	2	4	6	24	1	4

Таблица 3. Характеристика полостного и пристеночного пищеварения, всасывания в ТК у больных ЖКБ в процессе лечения (ммоль/л)
Table 3. Characteristic of cavitory and membrane digestion, absorption in the small intestine in patients with cholelithiasis in the course of treatment (mmol/l)

Функцио- нальные пробы/ Functional trials	Гликемия/ Glycemia	Обследованные больные/ The examined patients				
		Группа наблюдения/ Group of observation		Группа сравнения/ Group of comparison		Группа контроля/ Group of control (n=15)
		До лечения/ Before treatment (n=35)	После лечения/ After treatment (n=35)	До лечения/ Before treatment (n=20)	После лечения/ After treatment (n=20)	
Проба с глюкозой/ Test with glucose	Натощак/Fasting	5,23±0,19#	4,35±0,18* **	5,07±0,06#	4,87±0,13	4,24±0,36
	Через 30 минут после нагрузки/ After 30 minutes after exertion	8,33±0,37#	6,65±0,35* **	8,46±0,24#	7,94±0,3	6,94±0,4
	Через 1 час после нагрузки/ After 1 hour after the load	7,88±0,56	5,99±0,31* **	7,99±0,31	7,7±0,12	7,11±0,43
	Через 2 часа после нагрузки/ After 2 hours after the load	4,99±0,43	4,45±0,11	4,65±0,51	4,8±0,14	4,42±0,38
Проба с сахарозой/ Test with sucrose	Натощак/Fasting	4,71±0,33	4,03±0,16	4,57±0,41	4,32±0,24	4,33±0,26
	Через 30 минут после нагрузки/ After 30 minutes after exertion	6,28±0,1#	6,56±0,05* **	6,14±0,22#	6,18±0,12	6,92±0,18
	Через 1 час после нагрузки/ After 1 hour after the load	6,21±0,25#	5,4±0,18* **	6,11±0,3#	5,94±0,15	7,15±0,28
	Через 2 часа после нагрузки/ After 2 hours after the load	4,44±0,39	3,91±0,17	4,24±0,18#	4,12±0,36	5,35±0,43
Проба с крахмалом/ Test with starch	Натощак/Fasting	4,87±0,2	3,66±0,2*	4,9±0,11	4,32±0,27	4,15±0,36
	Через 30 минут после нагрузки/ After 30 minutes after exertion	4,72±0,06#	4,49±0,07*	4,76±0,08#	4,42±0,11*	6,69±0,28
	Через 1 час после нагрузки/ After 1 hour after the load	4,48±0,25#	4,23±0,17	4,21±0,34#	4,16±0,22	5,81±0,53
	Через 2 часа после нагрузки/ After 2 hours after the load	4,25±0,13	3,88±0,17	4,14±0,11	4,09±0,31	4,73±0,36

Примечание: * — достоверные изменения по отношению к уровню до лечения (p<0,05);
** — достоверные изменения по отношению к группе сравнения (p<0,05);
— достоверные изменения по отношению к группе контроля (p<0,05);
n — число наблюдений.

комплексного лечения — $0,83 \pm 0,16$ ммоль/л ($p < 0,05$); до лечения в группе сравнения — $0,14 \pm 0,06$ ммоль/л, после лечения — $0,1 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,05$). Прирост концентрации глюкозы в крови после перорального приема сахарозы через 30 минут от начала исследования в группе наблюдения после лечения увеличился достоверно по сравнению с уровнем до лечения ($2,53 \pm 0,14$ и $1,57 \pm 0,1$ ммоль/л соответственно, $p < 0,05$), в группе сравнения имел лишь тенденцию к увеличению ($1,86 \pm 0,17$ и $1,57 \pm 0,2$ ммоль/л соответственно, $p > 0,05$). Прирост гликемии после приема глюкозы через 30 минут от начала исследования в группе наблюдения до лечения составил $3,1 \pm 0,1$ ммоль/л, после лечения — $2,3 \pm 0,14$ ммоль/л ($p < 0,05$); в группе сравнения он существенно не изменился и составил $3,39 \pm 0,2$ и $3,07 \pm 0,17$ ммоль/л соответственно ($p > 0,05$).

При копрологическом исследовании до лечения отмечена стеаторея у 75% пациентов группы наблюдения и у 73% пациентов группы сравнения, креаторея — у 56% и у 54%, амилорея — у 12,5% и у 14% больных соответственно. На фоне проводимой терапии выявлено уменьшение стеатореи у 80% пациентов группы наблюдения и у 53% пациентов группы сравнения, креатореи — у 66% и у 48%, амилореи — у 58% и у 30% больных соответственно.

При изучении результатов водородного дыхательного теста у 64,7% пациентов с предкаменной стадией ЖКБ до лечения был выявлен СИБР в ТК. Прирост водорода в выдыхаемом воздухе после приема лактулозы у пациентов группы наблюдения к 60-й минуте исследования до лечения составил $30,68 \pm 9,89$ ppm по сравнению с исходным значением ($p < 0,05$), у пациентов группы сравнения — $32,42 \pm 7,64$ ppm ($p < 0,05$). У 70% обследованных больных СИБР развивался на фоне недостаточности илеоцекального запирательного аппарата, что указывает на преимущественное поражение дистального отдела ТК, где

происходит всасывание ЖК. На фоне проводимого лечения у пациентов группы наблюдения достоверно снизился прирост концентрации водорода в выдыхаемом воздухе до $8,79 \pm 0,72$ ppm к 60-й минуте исследования ($p < 0,05$), у пациентов группы сравнения — лишь до $24,08 \pm 1,14$ ppm ($p > 0,05$). При СИБР, как известно, происходит преждевременная деконъюгация первичных ЖК, что способствует повреждению эпителия слизистой оболочки ТК, вследствие чего снижаются синтез и сорбция ферментов на ее поверхности [11, 19, 22]. Восполнение недостатка ЖК и ферментов у пациентов с ЖКБ энзисталом сопровождается ослаблением СИБР. Можно полагать, что таким образом подавление СИБР способствует восстановлению ЭГЦ на уровне ТК.

Как показано в табл. 4, у пациентов с ЖКБ до лечения выявлено достоверное снижение гастрина по сравнению с группой контроля.

Ранее проведенными исследованиями показано, что гастрин оказывает трофическое воздействие на слизистую оболочку ТК, повышает секрецию ферментов ТК и поджелудочной железы. Возможно, что снижение гастрина у больных ЖКБ поддерживает хроническое воспаление в ТК, что приводит к нарушениям процессов пищеварения и всасывания. Известно, что при снижении содержания гастрина уменьшается сократительная функция желчного пузыря и холатохолеsterиновый коэффициент, способствующие увеличению литогенности желчи [4, 5, 6, 14]. На фоне проводимой терапии у пациентов группы наблюдения уровень гастрина достоверно повысился, что может свидетельствовать об улучшении как функционального состояния ТК, так и желчного пузыря. В группе сравнения существенной динамики уровня гастрина на фоне лечения выявлено не было.

При изучении инсулина у пациентов группы наблюдения в ходе лечения выявлено достоверное его

Таблица 4. Гормоны в сыворотке крови у больных предкаменной стадией ЖКБ в процессе лечения
Table 4. Hormones in the blood serum in patients with prestone stage of cholelithiasis in the course of treatment

Гормоны/ Hormones	Обследованные больные/ The examined patients				
	Группа наблюдения/ Group of observation		Группа сравнения/ Group of comparison		Группа контроля/ Group of control (n=15)
	До лечения/ Before treatment (n=10)	После лечения/ After treatment (n=10)	До лечения/ Before treatment (n=10)	После лечения/ After treatment (n=10)	
Гастрин/Gastrin	24,26±2,25#	40,99±5,2* **	25,18±2,43#	28,2±1,71	66,14±2,44
Инсулин/Insulin	11,59±0,86	5,32±1,01* **	11,87±0,54	12,38±1,3	10,46±0,66
Кортизол/Cortisol	469,6±7,8#	366,4±12,5* **	456,3±10,1#	441,4±14,6	419,4±12,81
ТТГ/Thyroid-stimulating hormone	1,73±0,19	1,8±0,04	1,68±0,2	1,75±0,1	2,09±0,08
T ₄ /Thyroxine	14,85±1,03#	16,73±0,32	15,1±0,86#	16,9±0,42	18,9±0,27

Примечание: * — достоверные изменения по отношению к уровню до лечения ($p < 0,05$);
** — достоверные изменения по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$);
— достоверные изменения по отношению к группе контроля ($p < 0,05$);
n — число наблюдений.

снижение по отношению к исходному значению. Это может быть связано с уменьшением инсулинорезистентности. У пациентов группы сравнения, наоборот, отмечена тенденция к увеличению инсулина после лечения.

Одним из важнейших свойств кортизола, как известно, является противовоспалительное действие, которое реализуется путем ингибирования многих провоспалительных медиаторов. По нашим данным, уровень кортизола у пациентов с предкаменной стадией ЖКБ до лечения по сравнению с группой контроля был достоверно выше, что согласуется с данными современных исследователей [1, 6] и может свидетельствовать о реализации противовоспалительного действия данного гормона. Также известно, что при избытке кортизола снижается всасывание кальция и других минералов в ТК, подавляется синтез белка [13]. На фоне проводимой терапии у пациентов группы наблюдения уровень кортизола в крови достоверно снизился, у пациентов группы сравнения — выявлена тенденция к снижению.

При изучении тиреоидных гормонов у пациентов с предкаменной стадией ЖКБ выявлено их снижение по сравнению с группой контроля. Эти данные согласуются с результатами исследований Вахрушева Я.М. и Хохлачевой Н.А. (2010), отметившими снижение секреции тиреоидных гормонов при ЖКБ. Известно, что щитовидная железа оказывает существенное воздействие на обменные процессы организма, в том числе, на функциональное состояние ТК. Под воздействием ТТГ растет число митозов в энтероцитах [16]. ЖК оказывают влияние на обмен тиреоидных гормонов [7]. В ходе лечения выявлена тенденция к увеличению ТТГ и T_4 у пациентов обеих групп, что может способствовать активизации процессов регенерации в ТК.

Таким образом, при применении энзистала в сочетании с рибоксином в составе традиционной терапии больных ЖКБ отмечены, наряду с положительной динамикой энтеральных клинических симптомов, благоприятные сдвиги тонкокишечных функций. При этом получаемый лечебный эффект значительно превышает таковой при сравнении по большому кругу параметров с результатами применения традиционной терапии.

Выводы

1. Для оценки тонкокишечных функций целесообразно применять комплексные исследования, так как нередко выявляется наличие парциальных нарушений в разносторонней ее деятельности. В целом, у больных ЖКБ в 91,3% случаев отмечены признаки поражения ТК.

2. Применение в составе традиционной терапии энзистала и рибоксина показало положительный терапевтический эффект в виде купирования болевого и диспепсического синдромов — у 98,5% и 94% больных ЖКБ. В динамике лечения у большинства больных восстановился аппетит, исчезли общая слабость и симптомы трофических расстройств.

3. Сочетанное применение энзистала и рибоксина оказывает положительное влияние на многообразные функции ТК. В процессе лечения отчетливо улучшались полостное пищеварение, мембранный гидролиз и всасывание в ТК.

4. По результатам водородного дыхательного теста до лечения у 64,7% больных ЖКБ был выявлен СИБР в ТК, преимущественно на фоне недостаточности илеоцекального запирающего аппарата. На фоне проводимого лечения прирост водорода в выдыхаемом воздухе достоверно снизился с $30,68 \pm 9,89$ ppm до $8,79 \pm 0,72$ ppm в течение первых 60 минут исследования.

5. Важным следствием терапии является улучшение секреции гормонов анаболического действия (инсулин, гастрин, ТТГ, T_4) и катаболического (кортизол), способствующее улучшению тонкокишечных функций у больных ЖКБ.

А

Список литературы/References:

1. Асланов А.М., Колмакова Т.С. Гендерные особенности секреции стероидных гормонов у больных с желчнокаменной болезнью. Медицинские науки. Международный Научный Институт «Educatio». 2015; XI (18): 46-49.
Aslanov A.M., Kolmakova T.S. Gender features of secretion of the steroid hormones in patients with cholelithiasis. Medical Sciences. International Science Institute «Educatio». 2015; XI(18): 46-49 [In Russian].
2. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А., Горбунов А.Ю. Желчнокаменная болезнь (эпидемиология, ранняя диагностика, диспансеризация). Ижевск, 2014. 132 с.
Vakhrushev Ya.M., Khokhlacheva N.A., Gorbunov A.Yu. Cholelithiasis (epidemiology, early diagnostics, medical examination). Izhevsk. 2014. 132 p [In Russian].
3. Вахрушев Я.М., Горбунов А.Ю., Сучкова Е.В. Желчнокаменная болезнь как возможное проявление системной патологии органов пищеварения. Ижевск; 2015. 5 с.
Vakhrushev Ya.M., Gorbunov A.Yu., Suchkova E.V. Cholelithiasis is as possible manifestation of the system pathology of digestive organs. Izhevsk. 2015. 5 p [In Russian].
4. Вахрушев Я.М., Горбунов А.Ю., Тронина Д.В. и соавт. Желчнокаменная болезнь как возможное проявление системной патологии органов пищеварения. Терапевтический Архив. 2015; 2: 54-58.
Vakhrushev Ya.M., Gorbunov A.Yu., Tronina D.V. Cholelithiasis is as possible manifestation of the system pathology of digestive organs. Therapeutic Archive. 2015; 2: 54-58 [In Russian].

5. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А. Роль гормонов в развитии желчнокаменной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008; 2: 57-62.
Vakhrushev Ya.M., Khokhlacheva N.A. The role of the hormones in development of cholelithiasis. Experimental and clinical gastroenterology. 2008; 2: 57-62 [In Russian].
6. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А. Оценка эффективности сочетанного применения препарата урсосан и анксиолитика 2-меркаптобензимидазола на ранней стадии холелитиаза. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 4: 105-108.
Vakhrushev Ya.M., Khokhlacheva N.A. Assessment of efficiency of combined application of the Ursosan and 2-Merkaptobenzimidazol in prestone stage of cholelithiasis. Experimental and clinical gastroenterology. 2010; 4: 105-108 [In Russian].
7. Ильченко А.А. Желчные кислоты в норме и при патологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 4: 3-13.
Ilchenko A.A. Bile acids in normal and in pathology. Experimental and clinical gastroenterology. 2010; 4: 3-13 [In Russian].
8. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: рук. для врачей. Москва: МИА, 2011. 880 с.
Ilchenko A.A. Diseases of the gallbladder and bilious ways: the management for doctors. Moscow: MIA. 2011. 880 p [In Russian].
9. Ильченко А.А., Мечетина Т.А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: этиология, патогенез, клинические проявления. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009; 5: 99-108.
Ilchenko A.A., Mechetina T.A. Syndrome of excess bacterial growth in the small intestine: etiology, pathogenesis and clinical courses. Experimental and clinical gastroenterology. 2009; 5: 99-108 [In Russian].
10. Маев И.В., Ивашкина И.Ю., Кучерявый Ю.А. и соавт. Диагностика и лечение синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 3: 125-129.
Maev I.V., Ivashkina I.Yu., Kucherjavj Yu.A. Diagnostics and treatment of the syndrome of excess bacterial growth in the small intestine. Experimental and clinical gastroenterology. 2011; 3: 125-129 [In Russian].
11. Мартынов В.Л., Хайрдинов А.Х., Казарина Н.В. Недостаточность баугиниевой заслонки как причина синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки. Медицинский Альманах. 2015; 1(36): 46-50.
Martynov V.L., Hajrdinov A.H., Kazarina N.V. Failure of the valve bauginias as cause of the small intestine bacterial overgrowth syndrome. Medical Almanac. 2015; 1(36): 46-50 [In Russian].
12. Минушкин О.Н., Кручинина М.А. Синдром избыточного бактериального роста у больных дивертикулярной болезнью толстой кишки. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2014; 1: 99-104.
Minushkin O.N., Kruchinina M.A. Syndrome of excess bacterial growth in the small intestine in patients with diverticular disease of the colon. Kremlin medicine. Clinical messenger. 2014; 1: 99-104 [In Russian].
13. Парфенов А.И. Энтерология: Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. И доп. М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2009. 880 с. ил.
Parfenov A.I. Enterology: the management for doctors, the second edition. Moscow: MIA. 2009. 880 pp [In Russian].
14. Селезнева Э.Я., Ильченко А.А. Клинические и патогенетические особенности желчнокаменной болезни, сочетающейся с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 4: 31-36.
Selezneva E.Ya., Ilchenko A.A. Clinical and pathogenetic features of the cholelithiasis which is combined with the peptic ulcer of the duodenum. Experimental and clinical gastroenterology. 2011; 4: 31-36 [In Russian].
15. Селиверстов П.В., Радченко В.Г., Сафроненкова И.Г. Взаимоотношения печени и кишечника на фоне дисбаланса микрофлоры толстой кишки. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2010; 2-3: 15-18.
Seliverstov P.V., Radchenko V.G., Safronenkova I.G. Relationships of the liver and the intestines against an imbalance of microflora of the colon. Gastroenterology of St. Petersburg. 2010; 2-3: 15-18 [In Russian].
16. Сулима М.В., Демченко Л.М., Леонович О.Г. и соавт. Коррелятивные связи уровня гормонов щитовидной железы и степени дисбактериоза у больных с синдромом раздраженного кишечника. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Материалы 5-го Славяно-Балтийского форума «Санкт-Петербург — Гастро-2003». 2003; 2-3: 164.
Sulima M.V., Demchenko L.M., Leonovich O.G. Correlative communications between the level of hormones of the thyroid gland and degree of dysbacteriosis in patients with the irritate bowel syndrome. Gastroenterology of St. Petersburg. The materials of the fifth forum «St. Petersburg — Gastro-2003». 2003; 2-3: 164 [In Russian].
17. Тюрюмин Я.Л., Тюрюмина Е.Э., Шантуров В.А. Физиология желчи. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2011; 4 (80): 341-346.
Tyuryumin Ya.L., Tyuryumina E.E., Shanturov V.A. Bile physiology. The bulletin of the East Siberian scientific center from the Russian Academy of Medical Science. 2011; 4(80): 341-346 [In Russian].
18. Чихачева Е.А., Тетерина Л.А., Селиверстов П.В. и соавт. Нарушения микробиоценоза кишечника у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Врач. 2012; 7: 34-39.
Chihacheva E.A., Teterina L.A., Seliverstov P.V. Disturbances of microbiocenosis of the intestine in patients with chronic diseases of the liver. The doctor. 2012; 7: 34-39 [In Russian].
19. Couco L., Salvagnini M. Small intestine bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a retrospective study with rifaximin. Minerva Gastroenterologica e Dietologica. 2006; 52: 89-95.
20. Ledochowski M., Ledochowski E., Eisenmann A. Hydrogen Breath tests. Innsbruck: Akademie; 2008. 58 p
21. Marin J.G. Intestinal Bile Acid Physiology and Pathophysiology. World Journal of Gastroenterology. 2008; 14(37): 5630-5640.
22. Quera P.R., Quigley E.M., Madrid S.A.M. Small intestinal bacterial overgrowth. Revista Medica de Chile. 2005; 133: 1361-1370.
23. Venneman N.G., Erpecum K.J. Pathogenesis of Gallstones. Gastroenterology Clinics of North America. 2010; 39: 171-183.

*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 11.07.2016 г.

Л.Ю. Ильченко*^{1,2}, Л.И. Мельникова¹, М.В. Журавлева³

¹ — Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Центральная медико-санитарная часть № 165» Федерального медико-биологического агентства России, Центр диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов ФМБА России, г. Москва

² — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, г. Москва

³ — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, г. Москва

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОРНИТИНА АСПАРТАТА (ГЕПА-МЕРЦ) И ПРОБИОТИКА БИОФЛОРУМ ФОРТЕ В ЛЕЧЕНИИ НЕТЯЖЕЛЫХ ФОРМ АЛКОГОЛЬНОЙ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

L.Yu. Ilchenko*^{1,2}, L.I. Melnikova¹, M.V. Zhuravleva³

¹ — The Central Medical Unit No. 165 of the Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow;

² — Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow;

³ — First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow

EXPERIENCE OF ORNITHINE ASPARTATE (HEPA-MERZ) AND PROBIOTICS BIOFLORUM FORTE IN THE TREATMENT OF NON-SEVERE FORMS OF ALCOHOLIC AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Резюме

Цель: оценить эффективность и переносимость препарата орнитин аспартат (Гепат-Мерц), пробиотика Биофлорум Форте и их комбинации при стеатозе и стеатогепатите у пациентов с алкогольной (АЖБП) и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). **Материалы и методы.** Проведено открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование, в которое были включены 30 амбулаторных и стационарных пациентов с диагнозом стеатоза, стеатогепатита. Анализировали клиническую симптоматику, функциональное состояние печени. С помощью анкет (Сетки LeGo и постинтоксикационного алкогольного синдрома) устанавливали наличие хронической алкогольной интоксикации. Тест связи чисел использовали для характеристики когнитивной функции, а также обнаружения минимальной печеночной энцефалопатии. Качество жизни (КЖ) оценивали по опроснику для пациентов с хроническими заболеваниями печени — CLDQ (The chronic liver disease questionnaire). Продолжительность терапии составила 4 недели. **Результаты:** все три схемы лечения продемонстрировали терапевтическую эффективность: улучшение клинической картины, восстановление функций печени и результатов когнитивной функции. При комбинированной терапии получено также достоверное улучшение КЖ пациентов. Показана безопасность и хорошая переносимость применяемых средств, нежелательных явлений зарегистрировано не было. **Заключение:** полученные результаты позволяют рекомендовать использование орнитина аспартата (Гепат-Мерц) как в качестве монотерапии так и в составе комплексной терапии стеатоза, стеатогепатита с пробиотиком Биофлорум Форте у пациентов с АЖБП и НАЖБП.

Ключевые слова: *стеатоз, стеатогепатит, орнитин аспартат, пробиотик Биофлорум Форте.*

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

Abstract

Aim: to evaluate the efficacy and tolerability of ornithine aspartate, probiotic Bioflorum Forte and their combination with steatosis and steatohepatitis in patients with alcohol and non-alcoholic fatty liver disease. **Materials and methods.** An open, randomized, comparative clinical study, which included 30 outpatients and inpatients with a diagnosis of steatosis, steatohepatitis. We analyzed the clinical symptoms, functional state of the liver. With the help of questionnaires (Grids LeGo and post intoxication alcohol syndrome) have established the presence of chronic alcohol intoxication. Test transmissions of numbers used to characterize the cognitive function, as well as detection of minimal hepatic encephalopathy. Quality of life was assessed by questionnaire for patients with chronic liver disease — CLDQ (The chronic liver disease questionnaire). The duration of treatment was 4 weeks. **Results:** all three treatment regimens have demonstrated therapeutic efficacy: clinical improvement, recovery of liver function and results in cognitive function. When combined therapy also produced a significant improvement in patients' quality of life. It is shown that the safety and tolerability of the means employed, adverse events were not reported. **Conclusion:** the results obtained allow us to recommend the use of ornithine aspartate (Hepa-Merz), both as monotherapy and as part of complex therapy of steatosis, steatohepatitis with probiotic Bioflorum Forte in patients with alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease

Key words: *steatosis, steatohepatitis, ornithine aspartate, probiotic Bioflorum Forte*

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-5-45-52

1H-MPC — протонная магнитно-резонансная спектроскопия, АЖБП — алкогольная жировая болезнь печени, АЛТ — аланиновая аминотрансфераза, АСТ — аспарагиновая аминотрансфераза, БАК — биохимический анализ крови, ВГН — верхняя граница нормы, ГТП — гаммаглутамилтрансфераза, ГЦК — гепатоцеллюлярный рак, КЖ — качество жизни, МПЭ — минимальная печеночная энцефалопатия, МРТ — магнитно-резонансная томография, МС — метаболический синдром, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, НАСГ — неалкогольный стеатогепатит, НЯ — нежелательные явления, ПАС — постинтоксикационный алкогольный синдром, ПЭ — печеночная энцефалопатия, СЖК — свободные жирные кислоты, ТСЧ — тест связи чисел, ХАИ — хроническая алкогольная интоксикация, ХЗП — хронические заболевания печени, ЩФ — щелочная фосфатаза

Введение

В этиологическом спектре хронических заболеваний печени (ХЗП) неалкогольная (НАЖБП) и алкогольная жировая болезнь печени (АЖБП) занимают одно из ведущих мест, а из-за широты распространенности ожирения НАЖБП рассматривается как неинфекционная эпидемия [16].

Причиной развития НАЖБП может быть избыточная калорийность пищи и малоподвижный образ жизни. Характерно повышенное накопление жира в печени (более чем в 5% гепатоцитов), что обусловлено у большинства пациентов феноменом инсулинорезистентности [18]. С другой стороны, развитие стеатоза и стеатогепатита генетически детерминировано. Так, высокое содержание триглицеридов в печени и наличие факторов риска неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) выявляют у «носителей» полиморфизмов генов PNPLA3 I148M [22] и TM6SF2 E167K [15].

Диагноз НАЖБП требует исключения вторичных причин, а также уточнения характера потребления алкоголя (гепатотоксические дозы алкоголя составляют более 30 г в сутки у мужчин и 20 г — у женщин) [21]. Вместе с тем выделяют когорту пациентов с наличием метаболических нарушений, употребляющих алкоголь в умеренном количестве, которые предрасположены к НАЖБП. Сочетание данных этиологических факторов приводит к формированию стеатогепатита смешанного генеза. Следует подчеркнуть, что в этих случаях наличие метаболического синдрома (МС) ускоряет развитие и прогрессирование НАСГ в большей степени, чем

потребление алкоголя в умеренных дозах [9]. Кроме того потребление избытка жиров в сочетании с дефицитом белков характерно для питания лиц, злоупотребляющих алкоголем, и может являться дополнительным фактором риска ожирения печени и прогрессирования АЖБП.

В клинической практике диагностика стеатоза/стеатогепатита нередко затруднена. Наличие стеатоза может быть выявлено при скрининге по данным УЗИ печени. Наиболее эффективными шкалами оценки стеатоза являются FLI (индекс жировой болезни печени), SteatoTest® и шкала оценки содержания жира при НАЖБП [13]. В условиях клинических и экспериментальных исследований объем фракции жира в печени может быть определен с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии (1H-MPC) или селективной магнитно-резонансной томографии (МРТ). Однако высокая стоимость методов ограничивает возможность их широкого применения.

Нередко для подтверждения диагноза стеатогепатита требуется проведение биопсии печени, которая позволяет выявить сочетание стеатоза с баллонной дистрофией и лобулярным воспалением [8]. Наблюдается значительное сходство морфологической картины стеатогепатита у пациентов с НАЖБП и АЖБП.

Важным критерием прогрессирования заболевания является выраженность фиброза, который может быть достоверно оценен при фиброэластометрии и определении сывороточных маркеров.

Установлена значительная однотипность патофизиологических механизмов жировой болезни алкогольной и неалкогольной этиологии, а патоморфоз включает стеатоз (жировую дистрофию), стеатогепатит, цирроз и в ряде случаев — гепатоцеллюлярный рак (ГЦК), что определяет разный прогноз.

Медикаментозную терапию рекомендуется назначать при прогрессирующем течении стеатогепатита [11, 12]. Задачами лечения является: элиминация этиологических и триггерных факторов; выведение токсических метаболитов; предотвращение накопления свободных жирных кислот (СЖК); ингибирование оксидантного стресса, воспаления и фиброза в ткани печени; восстановление функционального состояния печени; уменьшение эндотоксемии; улучшение качества жизни и др.

При наличии нетяжелых форм болезни рекомендуется модификация образа жизни: комплексный подход, сочетающий низкокалорийную диету и систематические аэробные нагрузки в случаях НАЖБП [12]; полная абстиненция и нутритивная коррекция при АЖБП [11]. Применение лекарственных средств имеет ограниченный характер. Однако это положение, на наш взгляд, является спорным, поскольку отсутствуют данные о естественном течении стеатоза и стеатогепатита с нормальным уровнем аминотрансфераз и минимальным фиброзом. Какой прогноз заболевания у этих пациентов? Следует ли проводить лечение у пациентов с умеренным стеатозом, начальными проявлениями стеатогепатита с целью профилактики прогрессирования заболевания?

Нами получен опыт терапии нетяжелых форм алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени у пациентов, наблюдавшихся в трех медицинских учреждениях г. Москвы — ФГБУЗ «ЦМСЧ № 165» ФМБА России, ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ», ГБУЗ «ГКБ № 23 им. «Медсантруд» ДЗМ».

Цель исследования: оценить эффективность и переносимость препарата орнитин аспартат (Гепамерц, MERZ PHARMA GmbH & Co, Германия), пробиотика Биофлорум Форте (Chr. Hansen, Дания; ЗАО «Форте Фармасьютикал», Российская Федерация) и их комбинации при стеатозе и стеатогепатите у пациентов с алкогольной и неалкогольной жировой болезнью печени.

Задачи исследования: оценить гепатопротективный эффект и влияние на качество жизни каждого из лекарственных средств, а также их комбинации; исследовать переносимость терапии по наличию нежелательных явлений (НЯ) и результатам лабораторного обследования.

Дизайн исследования

В 2011 г. проведено многоцентровое (три клинических базы) открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование, в которое были включены 30 амбулаторных и стационарных пациентов (преобладали женщины) в возрасте 22-59 (44±11) лет с диагнозом стеатоза, стеатогепатита.

Пациенты с заболеваниями печени вирусной этиологии, болезнями накопления и аутоиммунного генеза, декомпенсацией функционального состояния печени, тяжелой сопутствующей патологией, а также больные, получавшие гепатопротективные препараты на момент скрининга, не включались в исследование.

Диагноз стеатоза/стеатогепатита устанавливался на основании клинических проявлений — наличия метаболических нарушений, признаков хронической алкогольной интоксикации (ХАИ), изменений биохимического анализа крови (БАК) в случаях стеатогепатита, УЗИ печени, данных морфологического исследования ткани печени и/или фиброэластометрии. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и разрешение на публикацию полученных результатов. Дизайн исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУЗ «ЦМСЧ № 165» ФМБА России.

Согласно поставленной цели пациенты были рандомизированы в 3 группы, по 10 пациентов каждая. В I группе пациенты получали препарат орнитин аспартат (Гепамерц 3,0 г) в гранулах, предварительно растворив их в воде, 3 раза в сутки; во II группе — пробиотик Биофлорум Форте по 1 капсуле (180 мг/сут.), содержащей не менее 4×10^9 живых лиофилизированных бактерий *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium*; в III группе — комбинацию Гепамерц и Биофлорум Форте в тех же дозах, что и при монотерапии. Продолжительность лечения составила 4 недели (27 ± 3 сут.).

Врачи-исследователи характеризовали терапевтическую эффективность как очень хорошую, хорошую, среднюю и плохую. Для этого (на старте и по завершению исследования) анализировали следующие параметры: клиническую симптоматику, функциональное состояние печени, выполнение ТСЧ, качество жизни.

Выраженность астенического (слабость, нарушение сна, снижение общей активности), диспепсического (горечь и сухость во рту, тошнота и др.) и болевого (тяжесть, боли в правом подреберье) синдромов оценивалась по трехбалльной шкале. Отсутствие симптомов соответствовало 0, незначительные проявления — 1 баллу, умеренные проявления — 2 баллам, выраженная симптоматика — 3 баллам.

КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАНО, ЧТО ПРИ НАЖБП ПОВЫШЕН УРОВЕНЬ АММИАКА*.

АММИАК НЕГАТИВНО ВЛИЯЕТ
НА КЛЕТКИ ПЕЧЕНИ
И СТИМУЛИРУЕТ РАЗВИТИЕ ФИБРОЗА**.



Гепат-Мерц®

УМНЫЙ ПОМОЩНИК ДЛЯ ПЕЧЕНИ

- **ОЧИЩАЕТ**
ОТ ТОКСИНОВ (АММИАКА)
- **ВОССТАНАВЛИВАЕТ**
ЭНЕРГИЮ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ
- **ВКЛЮЧАЕТ**
РАБОТУ ПЕЧЕНИ
- **УЛУЧШАЕТ**
ОБМЕН ВЕЩЕСТВ



**ПОКАЗАН ПРИ СТЕАТОЗАХ И СТЕАТОГЕПАТИТАХ.
БЫСТРОЕ ДЕЙСТВИЕ. КОРОТКИЙ КУРС.**

WWW.HEPAT-MERZ.RU РЕКЛАМА. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ.

Рег. удостоверение в РФ: П № 015093/01 от 22.03.2007

*Е. А. Агеева, С. А. Алексеев «Опыт применения пероральной формы препарата «L-орнитин-L-аспартат» при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии»

**R. Jalan, F. De Chiara et al. J. Hepatology 2016 vol.64 p.823-833.

С помощью анкет (Сетки LeGo и постинтоксикационного алкогольного синдрома — ПАС) устанавливали наличие ХАИ [5].

Тест связи чисел (ТСЧ, норма до 40 с) использовали для характеристики когнитивной функции, а также обнаружения минимальной печеночной энцефалопатии (МПЭ).

Качество жизни (КЖ) оценивали по опроснику для пациентов с ХЗП — CLDQ (The chronic liver disease questionnaire) [10, 24].

Переносимость и безопасность проводимой терапии изучалась на основании физикального осмотра, анализа жизненно важных показателей, данных лабораторных тестов — клинического анализа крови и мочи, биохимии крови (аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз, щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), билирубина, общего белка, альбумина, глюкозы, протромбина, креатинина, мочевины, липидов крови), КЖ.

Полученные результаты анализировали с использованием непараметрических методов программы Statistica 6.1. Статистическая значимость показателей была определена как $p < 0,05$. Оценивали следующие параметры: число наблюдений (n), среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), медиана (Me), интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля). При анализе двух зависимых групп по количественному признаку использовали критерии знаков и Вилкоксона; при сравнении трех независимых групп по количественному признаку применяли критерий Краскела-Уоллиса и медианный тест.

Результаты исследования и обсуждение

Пациенты, включенные в исследование, во всех трех группах были сопоставимы и достоверно не различались по основным характеристикам (табл. 1). Данные биохимического исследования свидетельствовали о низкой степени активности по показателям цитолиза и холестаза, фиброз не превышал 1 ст.

У 11 из 30 обследованных пациентов ранее были диагностированы артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, гипотиреоз, по поводу которых они получали эналаприл, гликлазид, левотироксий натрия. Гиперхолестеринемия (до 6,7 ммоль/л) выявлена

Таблица 1. Данные обследования пациентов на старте терапии (M±SD)
Table 1. Data examination of patients at the start of therapy (M±SD)

Показатели/ Indicators	I группа/I Group	II группа/II Group	III группа/III Group	ρ
Возраст, годы/Age, years	45±12,2	44,4±11,2	43,2±10,6	>0,05
ИМТ, кг/м² / BMI, kg / m²	32,7±5,3	30,6±5,7	33,0±7,0	>0,05
Артериальное давление, мм рт. ст./ Arterial blood pressure, mmHg. Art.	133±9,2 / 86,9±4,3	123,5±10,8 / 82±7,5	126,0±8,4 / 81,5±7,5	>0,05
Сетка LeGo, баллы/ Grid LeGo, points	4,2±1,7	4,4±2,7	3,3±1,7	>0,05
ПАС, баллы/ post intoxication Alcohol Syndrome points	9,2±4,5	9,8±6,6	8,2±4,0	>0,05
CLDQ, баллы/ CLDQ, points	142,7±21,2	143,9±26,7	145,9±26,2	>0,05

Примечание: ρ — критерий Краскелла –Уоллиса

Таблица 2. Динамика ИМТ у обследованных пациентов (M±SD)
Table 2. Dynamics of BMI in patients studied (M ± SD)

ИМТ, кг/м²/BMI, kg / m²	I группа/I Group	II группа/II Group	III группа/III Group
До терапии/Before therapy	32,7±5,3	30,6±5,7	33,0±7,0
После терапии/After the treatment	31,7±6,0*	29,8±5,9*	32,3±6,8

Примечание: * — ρ<0,05 (критерий Вилкоксона)

у 5 больных. Гипохолестеринемическая терапия ранее не проводилась.

У 2-3 пациентов из каждой группы при заполнении анкет (Сетка LeGo и ПАС) были получены результаты, не исключавшие злоупотребление алкоголем в гепатотоксических дозах. Известно, что 7 и более положительных признаков при объективной оценке физических симптомов в Сетке LeGo (врачом) и более пятнадцати положительных ответов в анкете ПАС (пациента) свидетельствуют о возможности ХАИ [5]. При анализе в целом по группам не выявили статистических различий в обобщенных данных, а в связи с небольшим количеством пациентов с ХАИ, полагали, что их выделение в отдельную группу нецелесообразно, особенно с учетом основной цели (оценка эффективности терапии при стеатозе и стеатогепатите у пациентов с АЖБП и НАЖБП). Кроме того, в связи с наличием небольшого числа пациентов со стеатозом нами были объединены результаты обследования больных со стеатогепатитом с невысокой степенью активности и низким уровнем фиброза печени. При этом нами не исключается возможность суммарного отрицательного влияния на печень у пациентов с метаболическими нарушениями при систематическом употреблении алкоголя в умеренных дозах, что может способствовать развитию стеатогепатита смешанной этиологии.

Всем пациентам проводилось физикальное обследование, оценка массы тела, ИМТ (табл. 2) и окружности талии на старте терапии и после ее завершения.

У пациентов всех групп наблюдалось статистически достоверное снижение массы тела после проведения терапии. У пациентов, получавших орнитин аспартат (Гепамерц) и пробиотик Биофлорум Фор-

те, отмечено достоверное снижение ИМТ. Следует подчеркнуть, что этому могла способствовать также приверженность пациентов к исследованию — выполнение рекомендаций лечащих врачей по соблюдению диеты.

Показатели окружности талии существенно не менялись ни в одной из групп.

При анализе клинической симптоматики после четырехнедельного курса терапии у пациентов во всех группах (рис. 1, 2, 3) отмечалась положительная динамика (ρ<0,05, критерий Вилкоксона).

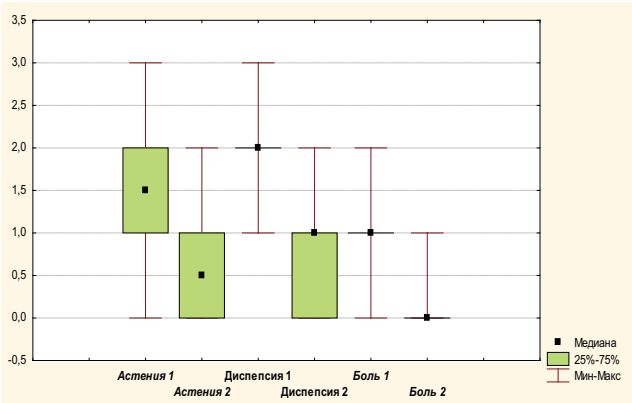


Рисунок 1. Динамика клинической симптоматики (баллы) у пациентов, получавших орнитин аспартат (Гепамерц) (1 – показатель на старте терапии, 2 – показатель после завершения терапии)
Figure 1. Dynamics of clinical symptoms (points) in patients treated with ornithine aspartate (Hepa-Merz) (1 – figure at the start of therapy, 2 – component after completion of therapy)

Так у пациентов, принимавших орнитин аспартат (Гепта-Мерц) (I группа), количество баллов (Me), характеризующих астенический синдром на старте терапии составило 1,5 баллов (интерквартильный размах — от 1,0 балла до 2,0 баллов), после ее завершения — 0,5 баллов (интерквартильный размах от 0 до 1,0 балла), $p=0,045$; диспепсический синдром: до терапии — 2,0 балла (интерквартильный размах — в пределах 2 баллов), после завершения терапии — 1,0 балл (интерквартильный размах — от 0 до 1,0 балла), $p=0,008$; болевой синдром: до терапии — 1,0 балл (интерквартильный размах — в пределах 1 балла), после завершения терапии — 0 (интерквартильный размах в пределах 0), $p=0,04$.

Во II группе у пациентов, получавших пробиотик Биофлорум Форте, интенсивность астенического синдрома (Me) составила 2 балла (интерквартильный размах — в пределах 2 баллов), после завершения терапии — 1 балл (интерквартильный размах — от 1 балла до 2 баллов), $p=0,03$; диспепсического синдрома: до терапии — 2 балла (интерквартильный размах — в пределах 2 баллов), после завершения терапии — 0 (интерквартильный размах — от 0 до 1 балла), $p=0,008$; болевого синдрома: до терапии — 1 балл (интерквартильный размах — от 1 балла до 2 баллов), после терапии — 0 (интерквартильный размах — в пределах 0), $p=0,01$.

У пациентов, получавших комбинированную терапию, также отмечалась статистически достоверное улучшение клинической симптоматики (рис. 3).

Количество баллов (Me), характеризующих астенический синдром, составило до терапии — 2 балла (интерквартильный размах — от 0 до 2 баллов), после завершения терапии — 2 балла (интерквартильный

размах — от 0 до 1 балла), $p=0,02$; диспепсический синдром: до терапии — 2 балла (интерквартильный размах — в пределах 2 баллов), после завершения терапии — 1 балл (интерквартильный размах — от 0 до 1 балла), $p=0,008$; болевой синдром: до терапии — 1 балл (интерквартильный размах — в пределах 1 балла), после завершения терапии — 0 (интерквартильный размах — от 0 до 1 балла), $p=0,01$.

У всех пациентов в динамике исследовали лабораторные тесты (клинический анализ крови и мочи, биохимия крови). У 6 пациентов зарегистрировано повышение активностей АЛТ, АСТ, ГГТП, не превышавшие 1,5 — 1,8 верхней границы нормы (ВГН) на старте терапии, и снижение значений до ВГН после ее завершения. Отмечена также нормализация уровня холестерина.

Эффективность применения орнитина аспартата (Гепта-Мерц) при стеатозах и стеатогепатитах была ранее продемонстрирована в ряде клинических исследований [6, 7, 14]. Препарат обладает гепатопротективными свойствами, к которым относятся: повышение энергетического ресурса митохондрий гепатоцитов, анаболический эффект (увеличение синтеза белка), уменьшение дистрофии гепатоцитов, повышение их устойчивости к повреждающим агентам (включая активные формы кислорода), мембраностабилизирующее и антиоксидантное действие.

В нашем исследовании выбор препарата сравнения — пробиотика (во II и III группах) является патогенетически обоснованным и обусловлен наличием у него свойств, направленных на восстановление нормальной микрофлоры, уменьшение эндотоксемии, улучшение обмена холестерина.

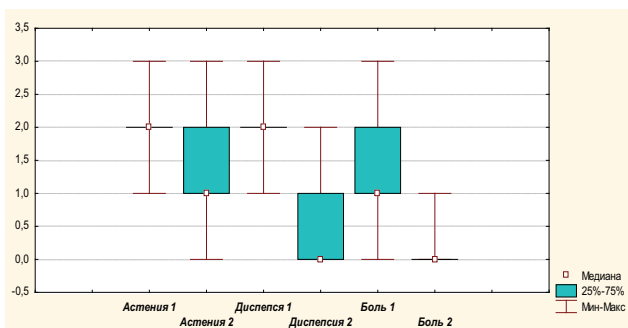


Рисунок 2. Динамика клинической симптоматики (баллы) у пациентов, получавших пробиотик Биофлорум Форте (1 – показатель на старте терапии, 2 – показатель после завершения терапии)

Figure 2. Dynamics of clinical symptoms (points) in patients receiving the probiotic-shih Bioflorum Forte (1 – figure at the start of therapy, 2 – component after completion of therapy)

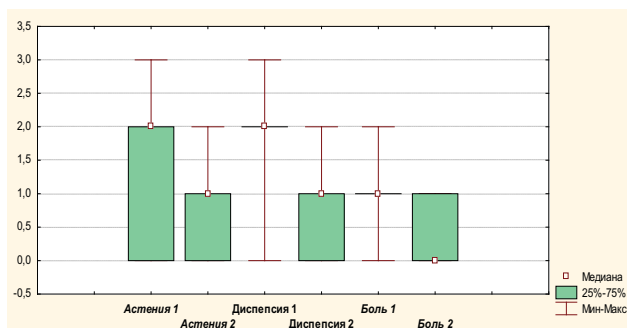


Рисунок 3. Динамика клинической симптоматики (баллы) у пациентов, получавших орнитин аспартат (Гепта-Мерц) и пробиотик Биофлорум Форте (1 – показатель на старте терапии, 2 – показатель после завершения терапии)

Figure 3. Dynamics of clinical symptoms (points) in patients treated with ornithine aspartate (Hepa-Merz) and probiotic Bioflorum Forte (1 – figure at the start of therapy, 2 – component after completion of therapy)

Таблица 3. ТСЧ и анкета КЖ (CLDQ) в динамике (M±SD, баллы)

Table 3. Test connection numbers and quality of life questionnaire (CLDQ) in the dynamics of (M ± SD, points)

Показатели/ Indicators	I группа/I Group	II группа/II Group	III группа/III Group
ТСЧ/ Test connection numbers			
До терапии/Before therapy	63,8±26,5	60,7±31,7	58,8±31,2
После терапии/After the treatment	51,7±21,3*	50,4±27,4*	47,6±24,8*
CLDQ			
До терапии/Before therapy	142,7±21,2	143,9±26,7	145,9±26,2
После терапии/After the treatment	144,3±53,3	164,6±27,5	171,7±27,7*

Примечание: * — $p < 0,05$ — критерий Вилкоксона

При ХЗП изменения в микробиоте кишечника приводят к накоплению эндотоксинов, нарушению энтерогепатической циркуляции, что способствует, с одной стороны, нарушению функции печени (в частности, липидного обмена), развитию жировой инфильтрации и фиброза, а с другой — усугублению дисбиоза [3].

Для оценки эффективности проводимой терапии определялась быстрота познавательной деятельности с помощью ТСЧ и качество жизни (CLDQ) исходно и после проведенного лечения (табл. 3).

После четырехнедельного курса терапии у пациентов всех групп снизилось время выполнения ТСЧ ($p < 0,05$), что отражает уменьшение проявлений МПЭ и улучшение когнитивных свойств.

В зависимости от характера повреждения печени в патогенезе ПЭ можно отметить некоторые различия. Однако аммиак, по-прежнему, рассматривается в качестве основной ее причины [20, 23]. Он обладает не только нейротоксическими, но и цитотоксическими свойствами, включая гепатотоксические эффекты. У пациентов с ХЗП нередко регистрируется повышенный уровень аммиака в крови в отсутствие клинических проявлений ПЭ [19].

Орнитин аспартат (Гепа-Мерц) способствует обезвреживанию аммиака в печени путем стимуляции нарушенного синтеза мочевины и глутамина, тем самым уменьшает признаки ПЭ. В одной из наших ранних работ (2005 г.) было показано уменьшение клинических проявлений ПЭ, снижение концентрации аммиака в крови, улучшение результатов выполнения ТСЧ и восприятия мерцаний (вызванных зрительных потенциалов — ВЗП) у больных хроническим вирусным гепатитом С, принимавших орнитин аспартат (Гепа-Мерц) в гранулах [4].

Кроме того в недавно проведенных исследованиях отечественных авторов было зарегистрировано повышение аммиака у пациентов на доцирротической стадии ХЗП и уменьшение гипераммониемии, улучшение когнитивных функций на фоне приема метаболитов орнитина [1, 2].

В группе пациентов, получавших пробиотик, также продемонстрировано улучшение когнитивных функций и уменьшение выполнения ТСЧ. Тем не менее, пробиотики не рекомендуются для лечения МПЭ. Так в Кокрановском обзоре представлен мета-анализ, включивший семь рандомизированных исследований по ПЭ. Показано, что применение пробиотиков не влияло на выживаемость пациентов и КЖ. Вместе с тем отмечено существенное снижение концентрации аммиака. Авторы пришли к заключению о необходимости проведения дальнейших рандомизированных клинических исследований [17].

Терапевтическую эффективность всех трех вариантов терапии оценивали по изменению КЖ с помощью опросника CLDQ, который включает 29 пунктов, характеризующих абдоминальные симптомы, усталость, системные проявления, активность, эмоциональное состояние и беспокойство. Ответ респондентов включает 7 возможных вариантов: от «постоянно» до «никогда». Чем выше суммарный показатель опросника, тем более высокий уровень КЖ у пациента [10, 24]. Достоверное улучшение КЖ получено в группе пациентов на комбинированной схеме лекарственных средств.

Эффективность терапии, оцененная врачами, определена как «хорошая» для всех трех вариантов терапии.

В ходе проведенного исследования во всех группах пациентов продемонстрирована хорошая переносимость и высокий профиль безопасности терапии. За время наблюдения НЯ зарегистрировано не было.

Заключение

Проведена сравнительная оценка эффективности орнитина аспартата (Гепа-Мерц), пробиотика Биофлорум Форте, а также их комбинации у пациентов со стеатозом и стеатогепатитом в случаях АЖБП и НАЖБП. Все три схемы лечения продемонстрировали терапевтическую эффективность: улучшение клинической картины, восстановление функций печени и результатов когнитивной функции. При ком-

бинированной терапии получено также достоверное улучшение КЖ пациентов. Показана безопасность и хорошая переносимость применяемых средств, НЯ зарегистрировано не было.

Полученные результаты позволяют рекомендовать использование орнитина аспартата (Гепта-Мерц) как в качестве монотерапии, так и в составе комплексной терапии стеатоза, стеатогепатита с пробиотиком Биофлорум Форте у пациентов с АЖБП и НАЖБП.



Список литературы/References:

1. Агеева Е.А., Алексеенко С.А. Опыт применения пероральной формы препарата «L-орнитин-L-аспартат» при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии. Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол. 2015; 6: 24-26.
Ageyeva Ye.A., Alekseyenko S.A. Application of the oral «L-ornithine-L-aspartate» at hyperammonemia at chronic liver diseases at precirrhotic stage. Clin. Prospekt. Gastroenterol. Hepatol. 2015; 6: 24-26 [In Russian].
2. Богомолов П.О., Буевров А.О., Уварова О.В., Мациевич М.В. Гипераммониемия у пациентов с заболеваниями печени на доцирротической стадии: возможно ли это? Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол. 2015; 5: 3-8.
Bogomolov P.O., Bueverov S.A., Uvarov O.V., Matsievich M.V. Hyperammonemia in patients with liver disease at dotsirroticheskoy stage: is it possible? Promising clinical gastroenterology hepatology 2015; 5: 3-8 [In Russian].
3. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. под ред. проф. Е.И. Ткаченко, проф. А.Н. Суворова. Спб.; Спецлит. 2007. 238 с.
Tkachenko E.I., Suvorov A.N. Intestinal dysbiosis. Diagnostic and treatment manual. Spb.; SpecLit. 2007. 238 p [In Russian].
4. Ильченко Л.Ю., Шапошникова Н.А., Винницкая Е.В., Петраков А.В., Карлович Т.И. Ранняя диагностика и лечение печеночной энцефалопатии у больных хроническими заболеваниями печени. Гепатология. 2005; 5: 4-9.
Ilchenko L.Yu., Shaposhnikova N.A., Vinnytsia E.V., Petrakov A.V., Karlovic T.I. Early diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy in patients with chronic liver disease. Hepatology. 2005; 5: 4-9 [In Russian].
5. Огурцов П.П., Нужный В.П. Экспресс-диагностика (скрининг) хронической алкогольной интоксикации у больных соматического профиля. Клин. фармакол. тер. 2001; 1: 34-39.
Ogurtcov P.P., Nuzhnyi V.P. Express-diagnostics (screening), chronic alcohol intoxication in patients with somatic profile. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2001; 1: 34-39 [In Russian].
6. Осипенко М.Ф., Редькина А.В., Бикбулатова Е.К. и др. Оценка L-орнитин-L-аспартата (Гепта-Мерц) в комплексном лечении неалкогольного стеатогепатита. Consillium Medicum. Гастроэнтерол. 2010; 1: 35-38.
Osipenko M.F., Redkina A.V., Bikbulatova E.K. et al. Evaluation of L-ornithine-L-aspartate in the treatment of NASH. Consilium Medicum Gastroenterol. 2010; 1: 35-38 [In Russian].
7. Соловьева Г.А., Кваченюк Е.Л. Гепта-Мерц в лечении алкогольного и неалкогольного стеатогепатита. Лекарства Украины. 2011; 7: 64-70.
Solovieva G.A., Kvachenyuk E.L. Hepa-Merz in the treatment of alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. Medications Ukraine. 2011; 7: 64-70 [In Russian].
8. Bedossa PFLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatol. 2014; 60: 565-575.
9. Bellentani S., Saccoccio G., Masutti F. et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. Ann. Intern. Med. 2000; 132: 12-17.
10. Häuser W., Schnur M., Steder-Neukamm U. et al. Validation of the German version of the chronic liver disease Questionnaire. Europ. J. Gastroenterol. Hepatol. 2004; 16: 599-606.
11. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. J. Hepatol. 2012; 57: 399-420.
12. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. Obes. Facts. 2016; 9: 65-90.
13. Fedchuk L., Nascimbeni F., Pais R. et al. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 2014; 40: 1209-1222.
14. Grungreiff K., Lambert-Baumann J. Efficacy of L-ornithine-L-aspartate granules in the treatment of chronic liver disease. Med. Welt. 2001; 52: 219-226.
15. Liu Y.L., Reeves H.L., Burt A.D. et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Nat. Commun. 2014; 5: 4309-4314.
16. Loomba R., Sanyal A.J. The global NAFLD epidemic. Rev. Recent. Clin. Trials. 2014; 9: 126-133.
17. McGee R.G., Bakens A., Wiley K. et al. Probiotics for patients with hepatic encephalopathy (Review) The Cochrane Library 2011, Issue 11. (URL: <http://www.thecochranelibrary.com> (Дата обращения: 24.06.2016 г.).
18. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Practical Guide. ed. G.C. Farrell, A.J. McCullough, Ch.P. Day. Wiley-Blackwell. 2013. 324 p.
19. Ong J.P., Aggarwal A., Krieger D. et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. Am. J. Med. 2003; 114: 188-193.
20. Parekh P.J., Balart L.A. Ammonia and its role in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. Clin. Liver Dis. 2015; 19: 529-537.
21. Ratzu V., Bellentani S., Cortez-Pinto H., Day C., Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special Conference. J. Hepatol. 2010; 53: 372-384.
22. Valenti L., Al-Serri A., Daly A.K. et al. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatol. 2010; 51: 1209-1217.
23. Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J. et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the American association of the study of liver diseases and the European association for the study of the liver. Hepatol. 2014; 60: 715-734.
24. Younossi Z.M., Guyatt G., Kiwi M. et al. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. Gut. 1999; 45: 295-300.

*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 11.10.2016 г.

И.Г. Бакулин¹, Н.Х. Дианова*¹, Ю.Г. Сандлер¹,
М. Ю. Простов²

¹ — ГБУЗ «Московский Клинический Научно-практический Центр ДЗ г. Москвы», Москва, Россия

² — ЗАО «Распределённые информационные системы», Москва, Россия

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЛЕЙКОПЕНИИ И НЕЙТРОПЕНИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С НА ФОНЕ ИНТЕРФЕРОН-СОДЕРЖАЩИХ СХЕМ

I.G. Bakulin¹, N.Kh. Dianova*¹, Yu.G. Sandler¹, M.Yu. Prostov²

¹ — Department of Hepatology, Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

² — Closed Joint Stock Company "Distributed Information Systems", Moscow, Russia

MATHEMATICAL MODELS PREDICTING LEUKOPENIA AND NEUTROPENIA IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C IN THE BACKGROUND INTERFERON- CONTAINING SCHEMES

Резюме

В настоящий момент в Российской Федерации при хроническом гепатите С (ХГС) сохраняют свою актуальность схемы, содержащие интерферон. Целью настоящего исследования является изучение влияния и прогнозирование исходных характеристик пациента ХГС 1 генотипа на развитие лейкопении (ЛП) и нейтропении (НП). Исследовались такие факторы, как пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), вирусная нагрузка, генотип интерлейкина 28В (ИЛ-28В), исходный уровень лейкоцитов и нейтрофилов, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), степень фиброза, длительность инфицирования, наличие предшествующей терапии. Абсолютные значения лейкоцитов и нейтрофилов анализировали на 4, 12, 24, 48 неделях терапии, а также через 4, 12, 24 недель после окончания противовирусной терапии (ПВТ) с применением ингибиторов протеазы (ИП) 1 и 2 поколения. Были выявлены прогностические критерии, указывающие на возможное развитие ЛП и НП при применении схем, содержащих интерферон: женский пол, низкая исходная нагрузка, ТТ-генотип ИЛ-28В, исходный уровень лейкоцитов и нейтрофилов ниже $5,7 \times 10^9/\text{л}$ и $3,4 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. Также были построены математические модели предсказания наступления ЛП и НП, формализованные в виде деревьев принятия решения. Данные модели показали наибольший потенциал для практического использования ввиду наибольшей точности и достоверности.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусная терапия, 1 генотип, ингибиторы протеазы 1 и 2 поколения, интерферон-содержащие схемы, нежелательные явления, лейкопения, нейтропения, прогнозирование, математические модели, деревья принятия решения.

Abstract

Currently in the Russian Federation or chronic hepatitis C (CHC) are still relevant Interferon-based regimens. The purpose of this study is to investigate the influence of baseline characteristics and prognosis of the patient HCV genotype 1 for the development of leukopenia (LP) and neutropenia (NP). We investigated factors such as sex, age, body mass index (BMI), viral load, genotype of Interleukin-28 B (IL-28B), the initial level of leukocytes and neutrophils, alanine aminotransferase (ALT), fibrosis, duration of infection, presence of previous therapy. Absolute values of leukocytes and neutrophils were analyzed on 4, 12, 24, 48 weeks of therapy, and at 4, 12, 24 weeks after antiviral treatment with protease inhibitors (PI) 1 and

*Контакты/Contacts. E-mail: 89461534453@mail.ru

2 generation. Prognostic criteria were identified, indicating the possible development of the LP and NP expressed during treatment with interferon: female gender, low initial load, TT-genotype of IL-28B, the initial level of white blood cells and neutrophils below $5,7 \times 10^9/L$ and $3,4 \times 10^9/L$, respectively. Mathematical models predicting the onset of LP and NP, formalized in the form of decision trees were also constructed. These models have shown the greatest potential for practical use in view of highest accuracy and reliability.

Key words: *chronic hepatitis C, antiviral therapy, genotype 1, protease inhibitors 1 and 2 generation, interferon-based regimens, adverse events, leukopenia, neutropenia, prognosis, mathematical models, decision trees.*

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-5-53-62

АЛТ — аланинаминотрансфераза, ГКСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома, ИАН — индуктор апоптоза нейтрофилов, ИЛ 28В — генотип интерлейкина 28В, ИМТ — индекс массы тела, ИП — ингибиторы протеазы, ЛП — лейкопения, НП — нейтропения, НЯ — нежелательные явления, пБВО — продленный быстрый вирусологический ответ, ПВТ — противовирусная терапия, ПЕГ-ИФН- α — пегилированный интерферон-альфа, ППН — показатель повреждаемости нейтрофилов, ПППД — препарат прямого противовирусного действия, РБВ — рибавирин, УВО — устойчивый вирусологический ответ, ХГС — хронический гепатит С, ЦП — цирроз печени

Введение

Несмотря на значительные достижения в области ПВТ ХГС, уровень заболеваемости не снижается. По данным ВОЗ уровень инфицированных в мире составляет 130–150 миллионов человек. По разным оценкам, ХГС в России инфицировано около от 2 до 5 миллионов человек (до 4,4% всего взрослого населения).

В практике терапевта, гастроэнтеролога увеличивается количество пациентов с верифицированным диагнозом на продвинутой стадии заболевания, поскольку хроническая HCV-инфекция является одной из наиболее частых причин развития цирроза печени (ЦП). Кроме того известно, что течение ЦП в исходе ХГС характеризуется неблагоприятным ближайшим прогнозом в связи с высокой частотой развития декомпенсации ЦП, формирования гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и, следовательно, летального исхода [12, 14]. Именно продвинутый фиброз уменьшает возможность перенести ПВТ без развития серьезных осложнений, декомпенсации ЦП, и даже излечение от ХГС.

В настоящее время в России для лечения хронической HCV-инфекции 1 генотипом доступны различные схемы. К вариантам, содержащим интерферон (ИФН), относится тройная ПВТ пегилированным интерфероном-альфа и рибавирином (ПЕГ-ИФН- α +РБВ) с применением ИП 1 поколения (боцепревир или телапревир) и ИП 2 поколения — симепревир, а также нуклеозидного ингибитора полимеразы — софосбувира [17]. Использование схем с препаратами прямого противовирусного действия (ПППД) позволило значительно повысить устойчивый вирусологический ответ (УВО) с 45-50% на ПЕГ-ИФН- α +РБВ до 75% на боцепревири, 82% на телапревири, 85% на симепревири и 90% на софосбувири [1, 6, 16, 23].

Согласно последним международным рекомендациям по лечению ХГС телапревир и боцепревир не применяются, так как зарегистрированы более

эффективные и безопасные комбинации препаратов [19]. Кроме того, с 2015 года доступны безинтерфероновые комбинации омбитасвир, паритапревир, ритонавир и дасабувир, даклатасвир и асунапревир, а с 2016 — симепревир и софосбувир. По результатам клинических исследований УВО в данных комбинациях был достигнут в 90-100%, 82-91% и 95-98% соответственно [15]. Однако во многих странах, в том числе и в России, для подавляющего большинства больных с учетом экономической составляющей указанные ПППД оказываются недоступными. В связи с этим, один из вариантов решения проблемы — выделять группы больных, нуждающихся в безотлагательной терапии, и обеспечивать их доступными ИФН-содержащими схемами.

Схемы, содержащие ИФН и рибавирин, в процессе лечения, могут привести к нежелательным явлениям (НЯ), что в свою очередь может потребовать модификации ПВТ, вплоть до полной отмены [7]. Чаще всего причинами для снижения дозы препаратов могут быть депрессии, цитопении, нарушения функции щитовидной железы [21].

Особую роль среди этих НЯ занимает ЛП и НП, обусловленные миелосупрессивным эффектом ПЕГ-ИФН- α +РБВ [10]. Именно гематологические НЯ ухудшают качество жизни пациентов, могут быть причиной развития инфекционных осложнений. В свою очередь, любая коррекция ПВТ может, сопровождаться снижением частоты достижения УВО [2]. Частота возникновения НП ($<750 \times 10^9/L$) на фоне терапии ПЕГ-ИФН- α +РБВ по разным данным составляет 18-21%, что является поводом для коррекции доз ПЕГ-ИФН- α +РБВ согласно инструкциям к препаратам. Отмена препарата с возможным возобновлением — при достижении НП $<500/mm^3$. В ряде работ, в качестве альтернативы применялся фактор роста — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (ГКСФ) [13]. Данные препараты хорошо зарекомендовали себя в химиотерапии онкологических и гематологических заболеваний. Однако стоит отметить,

что проспективных исследований, достоверно демонстрирующих снижение риска инфекционных осложнений и повышение частоты УВО при применении ГКСФ, нет. Поэтому решение о применении данных препаратов находится в компетенции врача [14]. По мнению ряда авторов, развитие ЛП и НП является фактором риска развития инфекционных осложнений при проведении ПВТ [24]. С другой стороны, приводятся данные об отсутствии корреляции между ЛП и НП и частотой инфекционных осложнений [3, 18, 25]. Кроме того, указывается, что ИП 1 поколения по-разному влияют на развитие гематологических НЯ при ПВТ в зависимости от исходных клинико-лабораторных данных [20].

Анализируя имеющиеся публикации о способах прогнозирования ЛП и НП на фоне ПВТ ХГС, было найдено 2 патента РФ: № 2444998 и № 2449278 [8, 9].

В первом случае, для прогнозирования интерферон-рибавирин-индуцированной НП у больных ХГС, получающих комбинированную ПВТ, используют феномен индукции апоптоза нейтрофилов *in vivo*, определяемый методом кожного «окна». Перед назначением пациентам ПВТ в мазках-отпечатках проводят определение индуцированного апоптоза нейтрофилов. Способ позволяет прогнозировать интерферон-рибавирин-индуцированную НП у больных ХГС, за счет использования в качестве индуктора апоптоза нейтрофилов (ИАН) изотонического раствора, состоящего из Ребетол и Альтевира, *in vivo* методом кожного «окна».

Во втором случае, метод позволяет определять *in vitro* показатель повреждаемости нейтрофилов (ППН) перед назначением пациенту препаратов ИФН и рибавирина. В ходе проведения теста осуществляют инкубацию крови с 0,02 мл ИАН, приготавливают мазки с последующей микроскопией и вычисляют ППН по формуле $(Н1 - Нк)/100$, где $Н1$ — количество поврежденных нейтрофилов в опыте; $Нк$ — количество тех же элементов в контроле; 100 — число сосчитанных в каждой мазке нейтрофилов. При значении ППН $0,26 \pm 0,01$ и выше, прогнозируют высокий риск развития выраженной НП у данной категории пациентов в случае проведения им в дальнейшем ПВТ.

Данные методы позволяют прогнозировать развитие ЛП и НП у пациентов с 1, 2 и 3 генотипами, на фоне ПВТ с применением ПЕГ-ИФН, используя феномен индукции апоптоза нейтрофилов *in vivo* и *in vitro*. Однако применяемые методики достаточно трудоемки в клинической практике.

Таким образом, высокая частота и клиническое значение ЛП и НП на фоне ПВТ в реальной клиниче-

ской практике при различных вариантах ПВТ, в том числе с применением ИП 1 и 2 поколения, остаётся недостаточно изученным, подходы по коррекции ЛП и НП не до конца отработаны. Поэтому необходимо проводить поиск и изучение простых способов прогнозирования развития ЛП и НП, которые впоследствии могут стать объектом внедрения компьютерных программ.

Цель исследования — изучение влияния исходных характеристик пациента и прогнозирование развития ЛП и НП на фоне ПВТ с применением ИП 1 и 2 поколения до начала лечения.

Материалы и методы

В исследование было включено 117 больных ХГС 1 генотипом в возрасте от 21 до 66 лет. Основные исходные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Все пациенты в зависимости от типа ПВТ были разделены на 2 группы: 1 группа получала тройную ПВТ в составе ПЕГ-ИФН- α +РБВ с применением ИП — 64 человека (54,7%), 2 группа получала ПВТ с применением ПЕГ-ИФН- α +РБВ — 53 человека (45,3%) [5]. В 1 группе ПВТ с применением боцепревира получало 24, телапревира — 27 и симепревира — 13 человек соответственно (табл. 2). Дозы препаратов: ПЕГ-ИФН- α , РБВ и ИП назначались согласно инструкции к препаратам.

Изучение уровня лейкоцитов и нейтрофилов проводилось до терапии, на 4, 12, 24, 48 неделях терапии и через 24 недели после окончания терапии. Норма была определена исходя из референсных значений лабораторного метода и составила для лейкоцитов $4 - 11 \times 10^9/\text{л}$, для нейтрофилов $1,8 - 7,5 \times 10^9/\text{л}$. Эффективность лечения констатировалась по УВО на 24-й неделе после окончания терапии.

Статистическая обработка данных выполнена на персональном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel», и пакета прикладных программ IBM «SPSS for Windows» v.21.0 (США). Перед проведением сравнительного анализа количественных данных в исследуемых группах определяли вид распределения данных (тест Колмогорова-Смирнова, графический анализ данных). Для оценки различий в группах применялись методы параметрической статистики для количественных признаков с нормальным распределением (t-критерий Стьюдента), критерий χ^2 -квадрат с поправкой Йетса для качественных признаков и непараметрической статистики — U-тест Манна-Уитни; для небольших выборок — точный критерий Фишера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости).

Таблица 1. Исходные демографические и клиничко-лабораторные характеристики пациентов
Table 1. Baseline demographic, clinical and laboratory characteristics of patients

Признак / Sign	Всего n =117 / Total n = 117
Пол, n (%)	
Женщины	48 (41%)
Мужчины	69 (59%)
Средний возраст, среднее ± SD	41,5±11,6
ИМТ исходно, кг/м ² , среднее ± SD	25,7±4,42
< Нормы, n (%)	4 (3,4%)
Норма, n (%)	46 (39,3%)
Избыточный вес, n (%)	51 (43,6%)
Ожирение (> 30) , n (%)	16 (13,7%)
Предшествующая терапия, n (%)	
Нелеченные	92 (78,6%)
С опытом	25 (21,4%)
Срок инфицирования, n (%)	
< 5 лет	73 (62,4%)
> 5 лет	44 (37,6%)
Степень фиброза по Метавир (эластометрия), n (%)	
F0	52 (44,4%)
F1	20 (17,1%)
F2	8 (6,9%)
F3	11 (9,4%)
F4	26 (22,2%)
Стадия заболевания, n (%)	
гепатит	102 (87,2%)
цирроз	15 (12,8%)
класс А	14 (11,9%)
класс В	1 (0,9%)
ИЛ 28В, n (%)	
СС-генотип	22 (18,8%)
СТ-генотип	61 (52,1%)
ТТ-генотип	34 (29,1%)
Виремия, МЕ/мл, n (%)	
Низкая (<400 000)	60 (51,3%)
Высокая (>400 000)	57 (48,7%)
Лейкоциты исходно, 10 ⁹ кл/л, среднее ± SD	5,9±1,6
Нейтрофилы исходно, 10 ⁹ кл/л, среднее ± SD	3,1±1,2
АЛТ исходно, Ед/л, среднее ± SD	86,9±89,3
Сопутствующие заболевания, n>5 (%)	
АГ	17 (14,5%)
Ожирение	8 (6,8%)
Хронический гастрит, дуоденит	7 (6%)
ЖКБ	7 (6%)

Примечание. ИМТ — индекс массы тела, ИЛ 28В — интерлейкин 28В, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АГ — артериальная гипертензия, ЖКБ — желчнокаменная болезнь
Note. BMI — body mass index, 28B IL — interleukin 28B, ALT — alanine aminotransferase, AH — Arterial hypertension, GD — Gallstone disease

Таблица 2. Схемы комбинированной терапии
Table 2. The combination therapy schemes

Дизайн исследования / Study design	
Группа 1, n=64	ПЕГ-ИФН-α + РБВ + Боцепревир 28 — 48 недель, n=24
	ПЕГ-ИФН-α + РБВ + Телапревир 24 — 48 недель, n=27
	ПЕГ-ИФН-α + РБВ + Симепревир 24 — 48 недель, n=13
Группа 2, n=53	ПЕГ-ИФН-α + РБВ — 48 недель, n=53

Примечание. ПЕГ-ИФН-α + РБВ — пегилированный интерферон-альфа и рибавирин
Note. PEG-IFN-α + RBV — pegylated interferon-alpha and ribavirin

Также была построена уточнённая модель, на основании алгоритма C&RT (построения деревьев принятия решений). При построении дерева использовался метод отсечения ветвей, обеспечивающий необходимую достоверность метода [22]. Для данного метода статистической обработки дополнительно применялся пакет прикладных программ STATISTICA 10 (США).

Результаты и обсуждение

Из 117 пациентов, включенных в исследование, полностью окончили курс лечения 101 человек (86,3%). ПВТ прервали 16 человек: 1 пациент по причине развития НЯ — криптогенной самоорганизующейся пневмонии, ИФН-индуцированной; 1 пациент — по причине декомпенсации основного заболевания — кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода; 3 пациента — сокращение курса ПВТ по причине наличия продленного быстрого вирусологического ответа (пБВО) и отсутствия неблагоприятных прогностических факторов УВО, плохой переносимости ПВТ и по причине наличия бактериального осложнения; 11 пациентов — неэффективность ПВТ.

Профиль НЯ во время ПВТ был сопоставим с таковыми в доступных литературных источниках, за исключением развития редкого ИФН-индуцированного НЯ — криптогенной самоорганизующейся пневмонии [4]. Были получены данные за наличие инфекционных осложнений у 5 пациентов, но развитие 2-х НЯ у 1 пациента. Кроме того, стоит отметить, что развитие инфекционных осложнений на фоне тройной ПВТ наблюдалось в основном у пациентов с ЦП. При оценке динамики содержания лейкоцитов и нейтрофилов у больных ХГС на фоне ПВТ абсолютные значения лейкоцитов и нейтрофилов статистически значимо снижались после 4 недель терапии независимо от ИП ($p<0,05$) (рис. 1).

В ряде случаев проводилась коррекция дозы ПЕГ-ИФН-α. Снижение дозы проводилось в 8 случаях (6,8%), из них, только у 3-х пациентов — по причине развития тяжелой и крайне тяжелой НП, у 1 пациента — временная отмена с последующим

возобновлением по причине развития бактериального осложнения (цистита). Отмена ПЕГ-ИФН-α — в 16 случаях (13,6%) по причинам, не связанным с развитием ЛП и НП. В результате комбинированной ПВТ больных ХГС УВО был достигнут у 88 (75,2%).

У 2-х пациентов проводилась коррекция НП филграстимом (ГКСФ) в дозе 150 и 300 мкг/неделю. В общей сложности у 41 из 64 пациентов в течение всей терапии хотя бы один раз диагностировалась ЛП какой-либо степени тяжести. Таким образом,

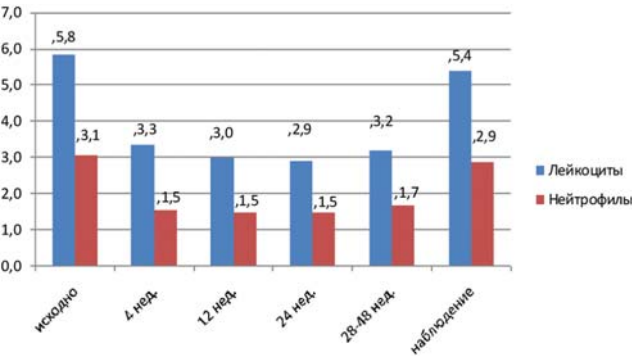


Рисунок 1. Динамика содержания лейкоцитов и нейтрофилов при ПВТ n=117, (×10⁹/л)
Figure 1. Dynamics of white blood cells and neutrophils at AVT, n = 117 (×10⁹ / l)

частота развития ЛП составила 64,1%. НП была диагностирована хотя бы один раз у 49 пациентов, а частота развития НП составила 76,6%.

Тем не менее, несмотря на развитие бактериальных осложнений на фоне различных вариантов ПВТ, клинического значения ЛП и НП не имели (табл. 3).

В результате линейного регрессионного анализа были выявлены прогностические критерии, указывающие на возможное развитие выраженной ЛП и НП на фоне применения тройной ПВТ (табл. 4).

Для выявления показателей в качестве прогностического фактора применялся ROC анализ.

Полученное значение AUC=0,801±0,062 (площадь под кривой) определения зависимости развития ЛП от исходного уровня лейкоцитов, свидетельствует об очень хорошем качестве модели, при которой точкой «cut off» определили значение лейкоцитов — 5,665 ×10⁹/л (табл. 5).

Риск развития ЛП при исходном уровне лейкоцитов менее 5,7 в 2,1 раза выше по сравнению с пациентами, у которых уровень лейкоцитов исходно был выше 5,7 (ОР =2,06 95% Д.И. (1,36-3,12)).

Таблица 3. Частота развития бактериальных осложнений у пациентов с ЛП и НП на фоне ПВТ, (n)
Table 3. The frequency of bacterial complications in patients with LP and NP during AVT, (n)

Осложнения / Complications	Боцепревир / Bocoprevir	Телапревир / Telaprevir	Семипревир / Simeprevir	Двойная ПВТ / Dual AVT
всего	1	2	1	2
Цистит	1			
Пилонефрит		1		
Бронхит		1		
Ангина, тонзиллит				2
Отит			1	

Примечание. ПВТ — противовирусная терапия
Note. AVT — antiviral therapy

Таблица 4. Влияние исходных характеристик на развитие ЛП и НП на фоне тройной ПВТ, n (%).
Table 4. Influence of baseline characteristics on the development of the LP and the NP during of triple AVT, n (%).

Признак / Sign	С ЛП / НП / with LP / NP, n =41/49	Без ЛП / НП / without LP / NP, n =23/15	p-value ЛП / НП / LP / NP
Пол, n (%)			
Женщины	21 (51,2%) / 24 (49%)	4 (17,4%) / 1 (4,3%)	0,0034 / 0,0033
ИЛ 28В, n (%)			
ТТ	7 (17,1%) / 10 (20,4%)	9 (39,1%) / 6 (40%)	0,0505 / 0,1252
Виремия, МЕ/мл, n (%)			
Низкая (<400 000)	21 (51,2%) / 20 (40,8%)	3 (13,0%) / 4 (26,7%)	0,0006 / 0,2952

Примечание. ЛП — лейкопения, НП-нейтропения, ИЛ 28В — интерлейкин 28В
Note. LP — leukopenia, NP — neutropenia, 28B IL — interleukin 28B

Таблица 5. Диагностическая эффективность прогнозирования ЛП при тройной ПВТ в зависимости от исходного уровня лейкоцитов, %

Table 5. Diagnostic efficiency of predicting LP during triple AVT depending on the initial level of white blood cells, %

Параметр / Parameter	%
Чувствительность/ Sensitivity	85,71
Специфичность/ Specificity	58,33
Положительное прогностическое значение/ The positive predictive value	61,54
Отрицательное прогностическое значение/ The negative predictive value	84,00
Точность/ Accuracy	70,31

Таблица 6. Диагностическая эффективность прогнозирования НП при тройной ПВТ в зависимости от исходного уровня нейтрофилов, %.

Table 6. Diagnostic efficiency of predicting NP during triple AVT depending on the initial level of neutrophils, %.

Параметр / Parameter	%
Чувствительность/ Sensitivity	86,96
Специфичность/ Specificity	50,00
Положительное прогностическое значение/ The positive predictive value	81,63
Отрицательное прогностическое значение/ The negative predictive value	60,00
Точность/ Accuracy	76,56

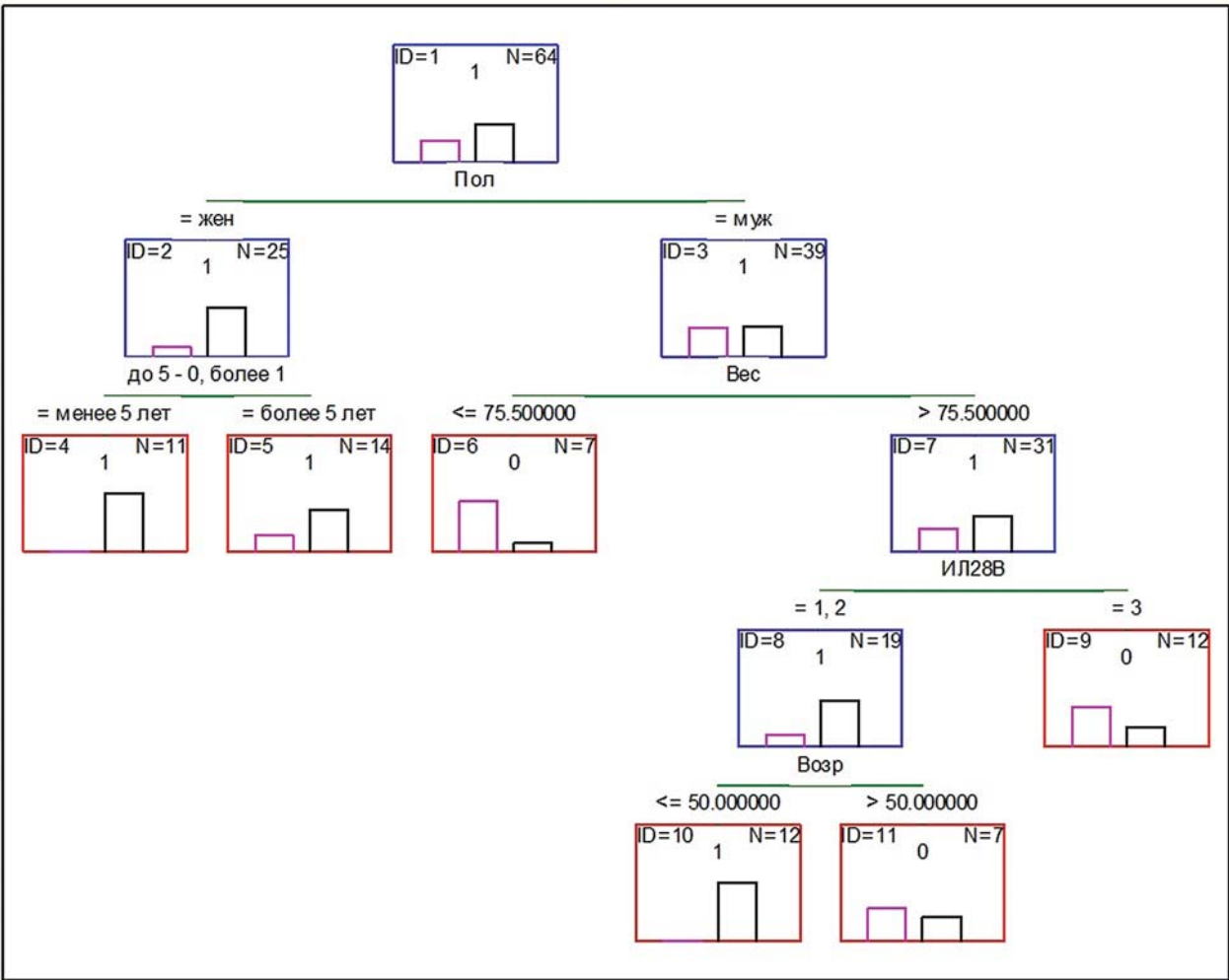


Рисунок 2. Дерево принятия решений для предсказания ЛП в зависимости от исходных характеристик пациента

Figure 2. Decision tree for predicting the LP depending on the patient's baseline characteristics

Примечание. ИЛ 28В — интерлейкин 28В, Возр — возраст
Note. 28B IL — interleukin 28B, Ag — age

Таблица 7. Диагностическая эффективность прогнозирования ЛП при тройной ПВТ, %.
Table 7. Diagnostic efficiency of predicting LP during triple AVT, %.

Параметр / Parameter	%
Чувствительность/ Sensitivity	81,02
Специфичность/ Specificity	80,00
Положительное прогностическое значение/ The positive predictive value	88,89
Отрицательное прогностическое значение/ The negative predictive value	69,23
Точность/ Accuracy	80,19

AUC=0,801±0,062, определяющий развитие зависимости НП от исходного уровня нейтрофилов, также свидетельствует об очень хорошем качестве модели, при которой точкой «cut off» определили значение нейтрофилов — 3,429 ×10⁹/л (табл. 6).

Риск развития НП при исходном уровне нейтрофилов менее 3,4 в 1,7 раза выше по сравнению с пациентами, у которых уровень нейтрофилов исходно был выше 3,4 (ОР =1,7 95% Д.И. (1,08-2,80)).

Для оценки вероятности наступления ЛП и НП были построены деревья принятия решений, в которых учтены факторы, известные на момент начала лечения. При построении математической модели мы считали ошибки первого и второго рода равнозначными, однако на практике возможно уточнение модели для уменьшения вероятности того или иного типа ошибок.

Для предсказания наступления ЛП было построено дерево принятия решения (рис.2). Модель оказалось возможным построить только для случая применения тройной ПВТ с заданной достоверностью (табл. 7).

Для оценки вероятности наступления ЛП, при условии применения значимыми оказались факторы: пол, возраст, вес, ИЛ 28В, сроки инфицирования на момент начала ПВТ.

Для оценки вероятности наступления ЛП можно построить модель:

1. Если пациент — мужчина, то переходим к п. 3. В случае, если женщина, то п. 2.
2. Если срок инфицирования менее 5 лет НП наступает с вероятностью почти 100%. В случае, если более 5 лет, ЛП наступает с вероятностью 71%.
3. Если вес пациента на момент начала лечения ≤ 75,5кг, то ЛП наступает с вероятностью 14%. В случае если, вес ≥ 75,5кг, то переходим к п.4.
4. Если ИЛ 28В имеет ТТ-вариант, то ЛП наступает с вероятностью 33%. В случае если СС- или СТ-варианты, то переходим к п.5.
5. Если возраст пациента < 50 лет, то вероятность наступления ЛП приближается к 100%. В случае, если >50лет, то ЛП наступает с вероятностью 42%.

Для оценки качества модели для случая применения тройной ПВТ был использован метод построения Lift-chart (рис. 3).

Для предсказания наступления НП аналогично случаю ЛП, было построено дерево принятия решения (рис. 4).

Модель оказалось возможным построить для случаев применения ПВТ, содержащих ИФН, с заданной достоверностью (табл. 8).

Для случая НП значимыми оказались факторы: возраст, вес, индекс массы тела, пол на момент начала лечения.

На основании данного дерева принятия решений можно построить модель для оценки вероятности наступления НП.

1. Если возраст пациента ≤ 26 годам, то вероятность НП 40%. В случае если возраст ≥ 26 лет, то переходим к п.2
2. Если вес пациента на момент начала ПВТ ≤ 58,5 кг, то вероятность наступления НП приближается к 100%. В случае если вес ≥ 58,5кг, то переходим к п. 3.



Рисунок 3. Диаграмма точности прогнозов ЛП (Lift Chart)

Figure 3. Chart accuracy predict of LP (Lift Chart)

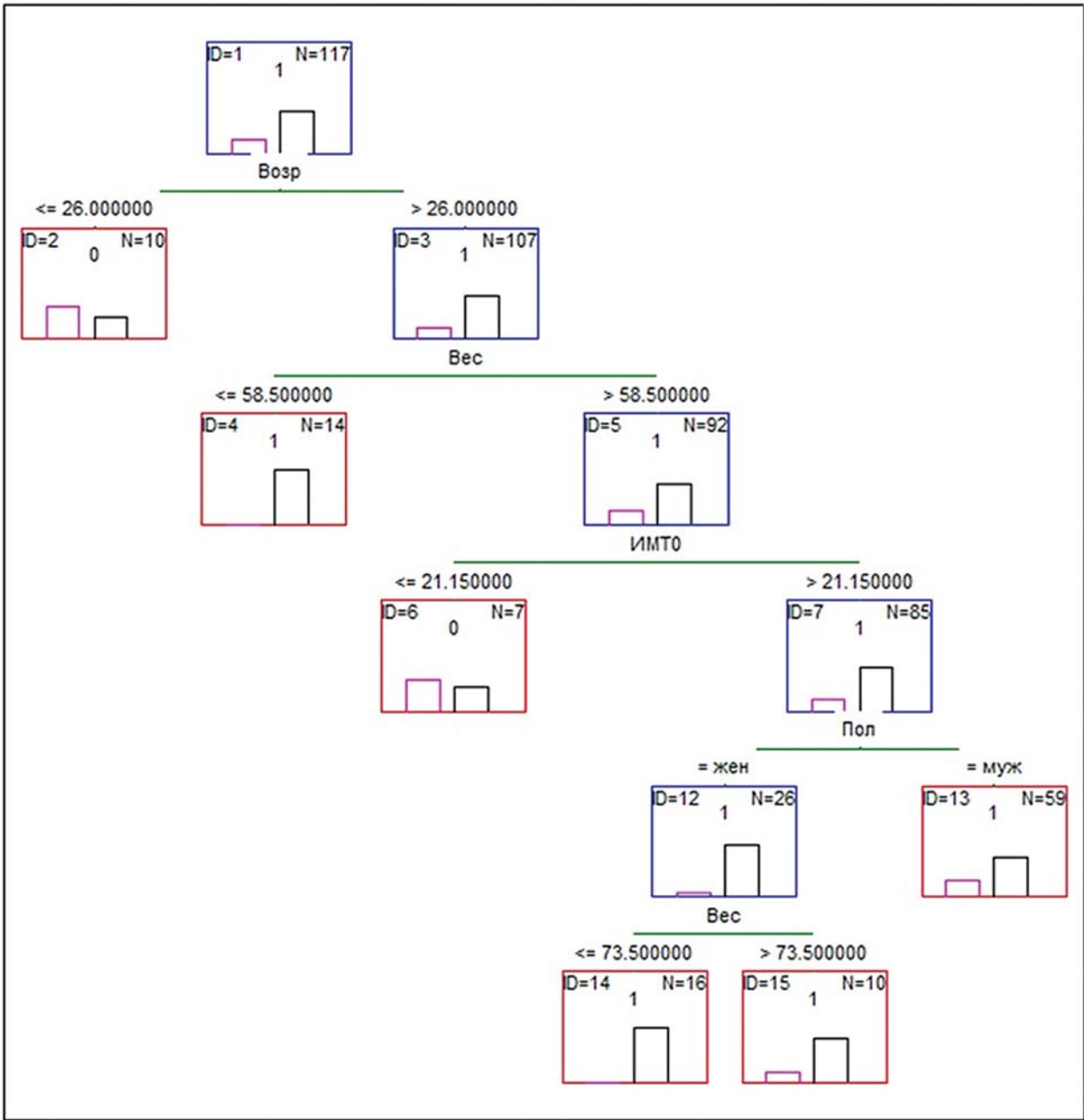


Рисунок 4. Дерево принятия решения для предсказания НП при ПВТ, содержащих ИФН, в зависимости от исходных характеристик пациента.

Figure 4. The decision tree for NP during AVT containing IFN, depending on the patient's baseline characteristics

Примечание. Возр — возраст, ИМТ0 — индекс массы тела до лечения
Note. Ag — age, BMI0 — body mass index before treatment

Таблица 8. Диагностическая эффективность прогнозирования НП при ПВТ, содержащих ИФН в зависимости от исходных характеристик пациента, %

Table 8. Diagnostic efficiency of predicting NP during AVT containing IFN, depending on the patient's baseline characteristics, %

Параметр / Parameter	%
Чувствительность/ Sensitivity	94,11
Специфичность/ Specificity	40,00
Положительное прогностическое значение/ The positive predictive value	82,02
Отрицательное прогностическое значение/ The negative predictive value	72,43
Точность/ Accuracy	79,57

3. Если ИМТ пациента $\leq 21,15 \text{ кг/м}^2$, то НП наступает с вероятностью 43%. В случае если ИМТ $\geq 21,15 \text{ кг/м}^2$, то переходим к п. 4
4. Если пациент мужчина, то НП наступает с вероятностью 70%. В случае если — женщина, то переходим к п.5
5. Если вес пациента $< 73,5 \text{ кг}$, то вероятность наступления НП приближается к 100%. В случае если вес $> 73,5 \text{ кг}$, то НП наступает с вероятностью 90%.

Для оценки качества модели был применён метод построения Lift-chart (рис. 5).

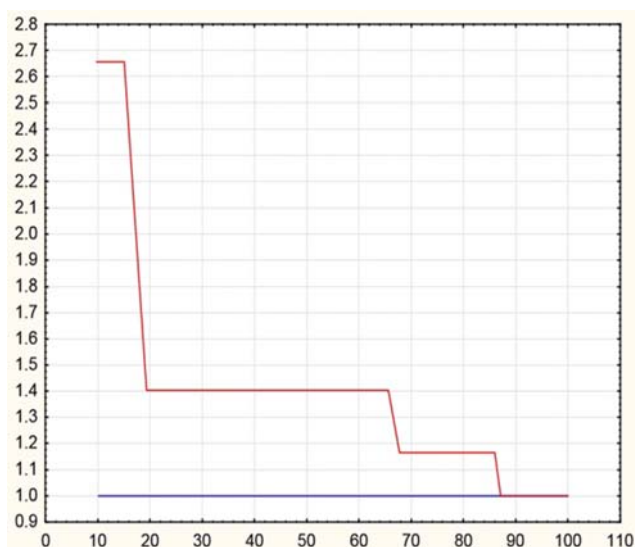


Рисунок 5. Диаграмма точности прогнозов НП (Lift Chart)
Figure 5. Chart accuracy predict of NP (Lift Chart)

Заключение

Развитие ЛП и НП достоверно зависит от исходных характеристик пациента: ЛП — женский пол, низкая вирусемия, исходный уровень лейкоцитов ниже $5,6 \times 10^9/\text{л}$ и НП — женский пол, исходный уровень нейтрофилов ниже $3,4 \times 10^9/\text{л}$.

Для оценки вероятности наступления ЛП, при условии применения метода деревьев принятия решений, значимыми оказались факторы: пол, возраст, вес, ИЛ 28В, срок инфицирования на момент начала ПВТ. Тогда как для НП, значимыми оказались факторы: возраст, вес, индекс массы тела, пол.

Впервые в российской клинической практике применены математические модели принятия решений. Полученные характеристики моделей, обученных на собранных данных, свидетельствуют о достаточно хороших предиктивных возмож-

ностях данных моделей как в прогнозировании ЛП при проведении ПВТ с применением ИП 1 и 2 поколения, так и в прогнозировании НП при различных вариантах, интерферон-содержащих схем.

Простота, удобство, дешевизна, неинвазивность данного метода прогнозирования позволяет применять его повсеместно в условиях скрининга пациентов с ХГС до начала ПВТ.

Ⓐ

Список литературы/References:

1. Абдурахманов Д.Т., Морозов В.Г., Никитин И.Г. и др. Безопасность и эффективность телупревира в лечении хронического гепатита С у больных российской популяции, включенных в исследование по программе раннего доступа. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014; 1: 39–46.
 Abdurakhmanov D.T., Morozov V.G., Nikitin I.G. et al. Safety and efficacy of Telaprevir in the treatment of chronic hepatitis C in patients with a Russian population included in the study on the early access program. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2014; 1: 39–46 [In Russian].
2. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Шарабанов А.С. Гематологические нежелательные явления при проведении противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С. Гепатологический форум. 2011; 4: 2-14.
 Bakulin I.G., Sandler Y.G., Sharabanov A.S. Hematological adverse events during antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. Hepatology forum. 2011; 4: 2-14 [In Russian].
3. Бакулин И.Г., Шарабанов А.С. Клиническое значение лейко- и нейтропении у больных хроническим гепатитом С при проведении различных режимов противовирусной терапии. Клиническая гастроэнтерология. 2010; 5: 27-32.
 Bakulin I.G., Sharabanov A.S. The clinical significance of leuko- and neutropenia in patients with chronic hepatitis C during various modes of antiviral therapy. Clinical Gastroenterology 2010; 5: 27-32 [In Russian].
4. Бакулин И.Г., Дианова Н.Х., Юнусова Ю.М., Рейзен Е.В. Лекарственно-индуцированная организирующаяся пневмония — редкое нежелательное явление при противовирусной терапии цирроза печени HCV-этиологии. Эффективная фармакотерапия. 2014; 43: 30-35.
 Bakulin I.G., Dianova N.Kh. Yunusova Yu.M., Reyzen Y.V. Drug-induced Organizing Pneumonia — rare adverse event of antiviral therapy in patients with Liver Cirrhosis of HCV-etiology. Effective pharmacotherapy. 2014; 43: 30-35 [In Russian].
5. Бакулин И.Г., Дианова Н.Х. Прогноз лейкопении и нейтропении у больных хроническим гепатитом С на фоне противовирусной терапии с применением ингибиторов протеазы 1-го и 2-го поколений. Фарматека. 2016; 2: 36-42.
 Bakulin I.G., Dianova N.Kh. Prognosis of leukopenia, and neutropenia in patients with chronic hepatitis C against the background of antiviral therapy using 1st and 2nd generation protease inhibitors. Farmateka. 2016; 2: 36-42 [In Russian].

6. Бакулин И.Г., Винницкая Е.В., Варламичева А.А., Киселёва А.В., Дианова Н.Х. «Нулевой» ответ при хроническом гепатите С: что делать? Доктор.ру. 2014; 3(91): 95-102.
Bakulin I.G., Vinnitskaya E.V., Varlamitcheva A.A., Kiseleva A.V., Dianova N. Kh. Null Response in Chronic Hepatitis C: What to Do? Doktor.ru. 2014; 3(91): 95-102 [In Russian].
7. Буеверов А.О. Профилактика и коррекция гематологических побочных эффектов противовирусной терапии хронического гепатита С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009; 19(3): 76-81.
Bueverov SA Prevention and correction of hematological side effects of antiviral therapy for chronic hepatitis C. The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2009; 19(3): 76-81 [In Russian].
8. Васильева И.И., Донцов Д.В., Амбалов Ю.М., Пройдаков М.А. Способ прогноза интерферон-рибавирин-индуцированной нейтропении у больных хроническим гепатитом с, получающих комбинированную противовирусную терапию. Патент RU 2444998.
Vasilieva I.I., Dontsov D.V., Ambalov Y.M., Proydakov M.A. The process for forecasting the interferon-ribavirin-induced neutropenia in patients with chronic hepatitis C receiving combined antiviral therapy. Patent RU 2444998 [In Russian].
9. Васильева И.И., Донцов Д.В., Амбалов Ю.М., Пройдаков М.А. Способ прогноза развития нейтропении, вызванной комбинированной противовирусной терапией, у больных хроническим гепатитом С. Патент RU 2449278.
Vasilieva I.I., Dontsov D.V., Ambalov Y.M., Proydakov M.A. A method of predicting the development of neutropenia caused by a combination of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. Patent RU 2449278 [In Russian].
10. Донцов Д.В., Амбалов Ю.М. Способ прогноза интерферон-рибавирин-индуцированной нейтропении у больных хроническим гепатитом С. Кубанский научный медицинский вестник. 2011; 3(126): 67-70.
Dontsov D.V., Ambalov Y.M. A method of forecasting the interferon-ribavirin-induced neutropenia in patients with chronic hepatitis C. Kuban Research Medical Gazette. 2011; 3(126): 67-70 [In Russian].
11. Моисеев С.В., Абдурахманов Д.Т. Как улучшить результаты стандартной противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С: роль кроветворных факторов роста. Клиническая фармакология и терапия. 2011; 20(2): 35-40.
Moiseev S.V., Abdurakhmanov D.T. How to improve the standard of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C: the role of hematopoietic growth factors. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2011; 20(2): 35-40 [In Russian].
12. Пименов Н.Н., Чуланов В.П. и др. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012; 3: 4-10.
Pimenov N.N., Chulanov V.P., etc. Hepatitis C in Russia. Epidemiological characteristics and ways to improve the diagnosis and surveillance. Epidemiology and Infectious Diseases. 2012; 3: 4-10 [In Russian].
13. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. Экспертная группа. Руководство для врачей. М., 2014; 32-33.
Recommendations for the diagnosis and treatment of adult patients with hepatitis C / Expert Group. Guidelines for doctors. M., 2014; 32-33 [In Russian].
14. Ющук Н.Д., Знойко О.О., и соавторы. Социально-экономическое бремя гепатита С: методология оценки и трудности расчета в Российской Федерации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012; 4: 46-50.
Yushchuk N.D., Znoyko O.O. et al. The social and economic burden of hepatitis C: a methodology for assessing and calculating difficulties in the Russian Federation. Medical technology. Evaluation and selection. 2012; 4: 46-50 [In Russian].
15. Andreone P., Colombo M., Enejosa J., et al. ABT-450, Ritonavir, Ombitasvir and Dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virological response with or without Ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. Gastroenterology. 2014; 147(2): 359-365.
16. Bacon B.R., Gordon S.C., Lawitz E., Marcellin P., Poordad F., et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. New England Journal of Medicine. 2011; 364: 1207-1217.
17. Bakulin I., Pasechnikov V., Varlamitcheva A., Sannikova I. NS3 protease inhibitors for treatment of chronic hepatitis C: Efficacy and safety. World J. Hepatol. 2014; 6(5): 326-339
18. Cooper C.L., Al-Bedwawi S., Lee C., Garber G. Rate of infectious complications during interferon-based therapy for Hepatitis C is not related to neutropenia. Clinical Infectious Diseases. 2006; 42: 1674-1678.
19. EASL Recommendation on Treatment of Hepatitis C. Hepatology. 2015; 63: 199-236.
20. Hezode C., Dorival C., Zoulim F., et al. Safety of Telaprevir or Boceprevir in Combination with Peginterferon alfa/Ribavirin, in Cirrhotic Non Responders. First Results of the French Early Access Program (ANRS CO-20-CUPIC). 47 Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2012). Barcelona, April 18-22, 2012.
21. Kowdley K.V. Hematologic side effects of interferon and ribavirin therapy. Clinical Gastroenterology. 2005; 39: Suppl. 3-8.
22. Leach H.J., O'Connor D.P., Simpson R.J., Rifai H.S., Mama Sch. K., Lee R.E. An exploratory decision tree analysis to predict cardiovascular disease risk in African American women. Health Psychology. 2016; 35(4): 397-402.
23. Poordad F., McCone J., Bacon B.R. et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. New England Journal of Medicine. 2011; 364(13): 1195-1206
24. Sulkowski M.S. Management of the hematologic complications of hepatitis C therapy. Clinical Liver Diseases. 2005; 9: 601-616.
25. Soza A., Everhart J.E., Ghany M.G. et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. Hepatology. 2002; 36: 1273-1279.

*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 02.08.2016 г.

Т.В. Адашева^{1*}, О.И. Нестеренко^{1,2}, В.С. Задюченко¹,
М.С. Харькова², Е.И. Саморукова¹

¹ — ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

² — ГБУЗ «Центр паллиативной медицины Департамента Здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ЧАРДЖА-СТРОСС: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ, ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА

T.V. Adasheva^{*1}, O.I. Nesterenko^{1,2}, V.S. Zadionchenko¹, M.S. Harkova², E.I. Samorukova¹

¹ — Moscow State University of Medicine and Dentistry them. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

² — «Center for Palliative Medicine of the Department of Health of the City of Moscow», Moscow, Russia

CLINICAL CASE CHURG-STRAUSS SYNDROME: DIFFICULTIES IN THE DIAGNOSIS, THERAPEUTIC TACTICS

Резюме

Синдром Чарджа-Стросс — редкое аутоиммунное заболевание с поражением сосудов мелкого калибра. Представленный клинический случай демонстрирует трудности диагностики этого клинического состояния и эффективную терапию глюкокортикоидами и циклофосфамидом.

Ключевые слова: Синдром Чарджа-Стросс, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, ANCA-ассоциированные васкулиты.

Abstract

Churg-Strauss syndrome is a rare autoimmune disease with small-vessel vasculitis. We report a case of 60-year-old man. The presence of hypereosinophilia, asthma, sinusitis and extravascular eosinophil accumulation led to the diagnosis of Churg-Strauss syndrome. The patient was effectively treated with methylprednisolone, cyclophosphamide.

Key words: Churg-Strauss syndrome, allergic granulomatosis and angiitis, ANCA-associated vasculitis.

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-5-63-69

ANCA — популяция антител, реагирующих с ферментами цитоплазмы нейтрофилов; IL-5 — интерлейкин 5; ГКС — глюкокортикостероиды; ГЭРБ — гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка; КТ — компьютерная томография; ЛЖ — левый желудочек; МЖП — межжелудочковая перегородка; МРТ — магнитно-резонансная томография; МЭС — Морганьи-Эдамса-Стокса; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; РСЛА — среднее давление в легочной артерии; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ФВ — фракция выброса; ФУ — фракция укорочения; ЦНС — центральная нервная система; ЭКС — электрокардиостимулятор

Введение

В связи с редкой встречаемостью этой патологии и разнообразной симптоматикой с вовлечением большого количества органов и систем, клиницисты часто испытывают трудности в диагностике этого состояния. Трудность диагностики синдрома Чарджа-Стросс наглядно продемонстрирована в данном клиническом случае.

Историческая справка

Синдром Чарджа-Стросс был впервые описан как особая форма узелкового полиартериита и классифицировался как аллергический гранулематозный ангиит. Американские патологи Jacob Churg и Lene Straus в 1951 году представили результаты аутопсии 13 пациентов со сходной клинической симптоматикой: *тяжелая бронхиальная астма, лихорадка,*

*Контакты/Contacts. E-mail: adashtv@mail.ru.

эозинофилия, сердечная и почечная недостаточность и периферическая нейропатия. Как отдельная нозологическая единица синдром был выделен в 1990 году.

На согласительной ревматологической конференции в Chapel Hill в 1994 году было дано следующее определение синдрома Чарджа-Стросс «Эозинофильное и гранулематозное воспаление, поражающее дыхательный тракт и некротизирующий васкулит сосудов мелкого и среднего калибра, ассоциированный с астмой и эозинофилией». Данная нозология является редким иммунным расстройством с поражением сосудов мелкого калибра и относится к так называемым ANCA-ассоциированным васкулитам, в патогенезе которых центральная роль отводится продукции антинейтрофильных антител. В общей популяции частота этого расстройства колеблется от 2-4 до 6-8 случаев на 1 000 000 в год. Мужчины и женщины болеют одинаково часто. Средний возраст начала заболевания 38-49 лет [1, 3, 8].

Этиология и патогенез

Этиология заболевания не выяснена, определенная роль отводится ингаляционным аллергенам и вакцинации, некоторым лекарственным препаратам, хотя их роль в развитии этого заболевания остается дискуссионной.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Чарджа-Стросс) относится к ANCA-ассоциированным васкулитам. ANCA — гетерогенная популяция антител, реагирующих с ферментами цитоплазмы нейтрофилов. Диагностическое значение имеют антитела к цитоплазме нейтрофилов (cANCA) взаимодействующие с протеиназой 3 (PR-3), перинуклеарные антитела (pANCA) специфичные в отношении миелопероксидазы (МРО). Существует две основных гипотезы, объясняющие роль ANCA в патогенезе васкулитов. Первая — высвобождение антигенных детерминант из гранул нейтрофилов или из лизосом моноцитов (протеиназа — 3 и миелопероксидаза) ведет к связыванию этих антигенов с сосудистой стенкой и образованию иммунных комплексов *in situ*. Вторая — ANCA вовлечены в патогенез васкулитов посредством взаимодействия с нейтрофилами, которые затем начинают повреждать клетки эндотелия. ANCA-активированные нейтрофилы дополнительно продуцируют провоспалительные цитокины. Циркулирующие ANCA также могут активировать эндотелиальные клетки, которые экспрессируют молекулы адгезии и провоспалительные цитокины. В дальнейшем под воздействием тех же механизмов происходит активация других клеток (моноциты, макрофаги, Т-лимфоциты) и продолжаются процессы сосудистого и тканевого повреждения с развитием некротизирующего ва-

скулита и снижением перфузии жизненно важных органов. Некротизирующий вакулит и фибриноидные изменения развиваются в средних и мелких сосудах, также характерно формирование специфических гранулем как в сосудистой стенке, так и в соединительной ткани. При диагностике важно понимать, что ANCA присутствуют при этом заболевании не постоянно. Так, при однократном исследовании, ANCA (МРО) обнаруживаются у 50-70% пациентов с синдромом Чарджа-Стросс [1, 3, 4, 10, 12].

Остается открытым вопрос о роли эозинофилов в патогенезе сосудистого повреждения. Однако перечень основных белков, вырабатываемых эозинофилами, во многом объясняет механизмы сосудистого и органного повреждения при этом заболевании:

- **Основной кислый белок** — является токсином для гельминтов, простейших, бактерий и вызывает высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов. *Деструктивное влияние на эпителий респираторного тракта, бронхоспазм;*
- **Эозинофильный катионный белок** — обладает выраженной бактерицидной активностью, токсичен для гельминтов. *Влияет на коагуляцию и фибринолиз, мощный нейротоксин, вызывает повреждение эндотелия;*
- **Эозинофильный нейротоксин;**
- **Эозинофильная пероксидаза** токсична для опухолевых клеток, бактерий, гельминтов и простейших.

Именно эозинофильная инфильтрация органов и тканей с выходом этих клеток во внесосудистое пространство определяет своеобразие клинической симптоматики, связанной с воздействием токсических продуктов, вырабатываемых эозинофилами. Гиперэозинофильный синдром часто служит причиной диагностических ошибок, уводя клиницистов в сторону поиска различных причин эозинофилии (аллергия, гельминтозы, гематологические заболевания) [10].

Клиническая картина

Наличие у пациента 4 критериев и более позволяет поставить диагноз «синдром Чарджа — Стросс» (чувствительность — 85%, специфичность — 99,7%) [8].

Решающее значение в диагностике принадлежит детальному обследованию пациента с выявлением патогномоничных симптомов страдания органов и систем. Требуется целенаправленный поиск поражения респираторного тракта, придаточных пазух, нервной системы, поскольку даже выраженные изменения могут протекать бессимптомно или сопровождаться скудной клинической симптоматикой.

Течение синдрома Чарджа-Стросс имеет определенную периодичность.

Первый период характеризуется развитием различных аллергических заболеваний: ринит, синусит, полиноз, бронхиальная астма, лекарственная непереносимость. Периферическая эозинофилия не всег-

да выражена. Описаны клинические случаи с длительностью этого периода до 30 лет. Эта фаза заболевания может быть оценена лишь ретроспективно.

Таблица 1. Классификационные критерии синдрома Чарджа – Стросс
Table 1. Classification criteria syndrome Churg – Strauss

Критерий/ Criterion	Описание/Description
1. Бронхиальная астма/ Bronchial asthma	Классические критерии диагноза/ Classical criteria for diagnosis
2. Эозинофилия/ Eosinophilia	>10% от общего числа лейкоцитов/ >10% of total leukocytes
3. Моно- или полинейропатия/ The mono- or polyneuropathy	Мононейропатия, множественная мононейропатия или полинейропатия по типу перчаток или чулок/ Mononeuropathy, multiple neuropathy and polyneuropathy on of gloves and stocking type
4. Рентгенологические признаки легочных инфильтратов/ Radiographic signs of pulmonary infiltrates	Мигрирующие или преходящие легочные инфильтраты/ Migrating or transient pulmonary infiltrates
5. Поражение придаточных пазух/ The defeat of the paranasal sinuses	Синуситы, гиперпластические процессы в слизистой пазух/ Sinusitis, hyperplastic processes in the mucosa of the sinuses
6. Экстравазкулярная эозинофилия/ Extravascular eosinophilia	Скопление эозинофилов во внесосудистом пространстве/ The accumulation of eosinophils in extravascular space

Второй период (эозинофилия) — развивается гиперэозинофильный синдром с различными клиническими проявлениями (синдром Леффлера, эозинофильная пневмония, эозинофильный гастроэнтерит и т.д.). В этом периоде происходит максимальное количество диагностических ошибок.

Третий период (васкулит) — манифестируют клинические признаки системного васкулита (лихорадка, синдром системной воспалительной реакции, нефрит, кожные проявления и т.д.). Во время начала третьей фазы значительно улучшается течение астмы [1, 3].

В дебюте развития клинической симптоматики (второй и третий период заболевания) манифестация может происходить с любого симптомокомплекса. В литературе описаны различные «сложно диагностируемые» случаи клинической манифестации (множественные инфаркты головного мозга, миокардит, энтероколит с перфорацией кишки и т.д.) [2, 7, 9].

Факторы, влияющие на прогноз в фазе васкулита:

- кардиомиопатия (сердечная недостаточность/инфаркт миокарда);
- поражение ЦНС (ОНМК);
- поражение почек (снижение СКФ/протеинурия >1 грамм в сутки);
- ЖКТ кровотечения (перфорация/некроз).

Таблица 2. Основные клинические симптомокомплексы заболевания [1, 2, 6, 8, 10, 11, 12]
Table 2. The main clinical symptom of disease

Орган или система/ Organ or system	Характер поражения/ Nature of defeat	Частота/ Frequency
Кожа/ Dermis	Пурпура, петехии, узелки в области локтевых сгибов, иногда на коже головы, реже — уртикарная сыпь и язвы. Гранулемы Чарджа — Стросс (кожные внесосудистые некротизирующие гранулемы), имитируют ревматоидные узелки.	64%
Периферическая нервная система/ The peripheral nervous system	Мононейропатия, дистальная симметричная полинейропатия, редко — ишемическая нейропатия зрительных и других черепно-мозговых нервов. Патогенез — инфильтрация эпинеуральных сосудов.	65-75%
Центральная нервная система/ Central nervous system	Геморрагический инсульт, инфаркт мозга, субарахноидальное кровоизлияние, эписиндром. Очаговые изменения при МРТ, КТ.	10%
Верхние дыхательные пути/ Upper respiratory tract	Аллергический ринит, полипоз, синусит. Кондуктивная тугоухость — нарушение функции евстахиевой трубы вследствие поражения носоглотки.	75%
Легкие/ Lungs	Мигрирующие инфильтраты (эозинофильная пневмония) или узлы без полостей распада, форма и локализация разнообразные. Возможно вовлечение плевры (эозинофильный плеврит), умеренное увеличение внутригрудных лимфатических узлов. КТ — феномен «матового стекла».	70%
Сердце/ Heart	Васкулит коронарных сосудов, микроваскулопатия. Вазомоторные расстройства (спастические процессы). Эозинофильный миокардит, эозинофильный перикардит, инфильтративное поражение миокарда. Эндомиокардиальный фиброз (синдром Леффлера).	30-50% Причина летального исхода у 50% больных
Желудочно-кишечный тракт/ Digestive tract	Эозинофильный энтероколит, гастрит. Эозинофильные инфильтраты стенки кишечника и желудка могут приводить к перфорации и кровотечению	10%
Почки/ Kidneys	Гломерулонефрит, мочевого синдром (протеинурия, гематурия)	20-45%

50% недлеченных пациентов умирают в течение трех месяцев с дебюта явлений васкулита (третий период). С момента внедрения в терапию глюкокортикоидов прогноз драматически улучшился — более 70% пациентов переходят 5-летний рубеж [10, 12].

Тактика ведения

Основная цель фармакотерапии направлена на подавление иммунопатологических реакций, лежащих в основе заболевания.

Тактика лечения также зависит от клинического течения заболевания. Пациентам с хорошим прогнозом без системных проявлений назначается преднизолон в дозе 1 мг/кг в течение 1 месяца или до редукции признаков активности процесса (терапия до 1 года). В случае наличия маркеров плохого прогноза используется пульс-терапия метилпреднизолоном (1 грамм в\в в течение 3 дней), в дальнейшем 40–60 мг преднизолона перорально. Показаниями для пульс-терапии метилпреднизолоном при эозинофильном гранулематозе с полиангиитом являются: поражение сердца, полинейропатия, гломерулонефрит, высокая активность заболевания. У пациентов с плохим прогнозом и высокой активностью заболевания в сочетании с глюкокортикоидами используется циклофосфамид (пульс-терапия или длительный прием). Изучается применение азатиоприна, метотрексата, внутривенного иммуноглобулина, циклоспорина, интерферона альфа, антагонистов рецепторов лейкотриена, анти IgE терапия, антитела к IL-5 [3, 5, 10, 11].

Клинический случай

Пациент Л., 60 лет, 27.11.2013 г. поступил в неврологическое отделение ГБУЗ ГKB №11 ДЗМ с жалобами на слабость и онемение в ногах, судороги в икроножных мышцах, жжение в стопах, невозможность самостоятельного передвижения, общую слабость, снижение массы тела на 40 кг за истекший год, вздутие живота, ноющие боли в эпигастрии и по ходу толстого кишечника, склонность к запорам.

Анамнез заболевания: болен с апреля 2013 г., когда стал отмечать снижение массы тела, боли в эпигастриальной области, вздутие живота, склонность к запорам, онемение и жжение в стопах, слабость в ногах, нарастающую общую слабость. В сентябре 2013 г. находился на лечение в гастроэнтерологическом отделении одной из клиник г. Москвы по поводу обострения хронического панкреатита. В общем анализе крови — лейкоцитоз $22,9 \times 10^9$, эозинофилия 35%, СОЭ 38 мм/час, в общем анализе мочи — протеинурия 0,132 г/л. Данные изменения не были интерпретированы в выписном эпикризе.

С 01.11.2013. по 17.11.13 повторная госпитализация в гастроэнтерологическое отделение одной из клиник г. Москвы с диагнозом: *Хронический панкреатит в стадии обострения. ГЭРБ в стадии рефлюкс-эзофагита. Хронический холецистит, в стадии ремиссии. Дивертикулярная болезнь толстой кишки. Пупочная грыжа. ИБС: ПЭКС от 2010 г по поводу синдрома тахи-бради. НК 2 Б. ФК IV NYHA. Бронхиальная астма, смешанная форма, вне обострения. Сочетанная энцефалопатия и радикулопатия. Когнитивные нарушения. Вегетативная дисфункция. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Миелопролиферативное заболевания? Вторичная анемия средней степени тяжести.*

При анализе выписного эпикриза выявлены следующие отклонения в лабораторных анализах: в общем анализе крови — снижение уровня гемоглобина до 96 г/л, лейкоцитоз $17,2 \times 10^9$, эозинофилия 27%, СОЭ 77 мм/час, в общем анализе мочи — протеинурия 0,332 г/л, в биохимическом анализе крови — СРБ 133,6 мг/л. Учитывая выраженные изменения в гемограмме с целью исключения миелопролиферативного заболевания пациенту была проведена стерильная пункция: пунктат костного мозга гипоклеточный, полиморфный, увеличение количества эозинофилов — 15,3%, тип эритропоэза нормобластический, мегакариоцитарный росток сохранен, клетки злокачественного новообразования не обнаружены. При выписке рекомендована госпитализация в гематологическое отделение для дальнейшего обследования.

С ноября 2013 г. постепенное прогрессирование чувствительных и двигательных нарушений в нижних конечностях по восходящему типу на фоне полиорганной соматической патологии. Была рекомендована госпитализация в неврологическое отделение ГБУЗ ГKB №11 ДЗМ.

Анамнез жизни: С 2011 г. страдает аллергическим ринитом, с января 2013 г. дебют бронхиальной астмы. Полипэктомия по поводу полипозного этмоидита в 2012 г. 25.01.2010 пациенту был установлен ЭКС по поводу преходящей АВ блокады 2 ст. с эквивалентами МЭС. Артериальная гипертензия с 2005 года. Семейный анамнез не отягощен. Не курит и никогда не курил, ранее злоупотреблял алкоголем. Около 4 лет алкогольные напитки не употребляет.

При первичном осмотре: общее состояние средней степени тяжести, сознание ясное. Температура тела 36,7°C. Передвигается в пределах палаты с опорой на костыли. Самообслуживание резко ограничено. Кожа и видимые слизистые оболочки чистые, бледные, тургор резко снижен. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно (рост 178 см, вес 75 кг). Отмечается пастозность голеней и стоп. Частота дыхания 17 в минуту. Перкуторно над паренхимой легких ясный легочный звук, при аускультации ды-

хание везикулярное, единичные сухие хрипы в межлопаточном пространстве. Тоны сердца ритмичны, приглушены, шумы не выслушиваются. Пульсация на а. radialis, а. dorsalis pedis симметрична, удовлетворительного наполнения. Пульс 61 уд/мин, ритмичный, АД 120/70 мм рт. ст. (D=S). Язык обложен белым налетом, влажный. При пальпации живот мягкий, чувствительный в эпигастрии и по ходу толстого кишечника, вздут. Печень выступает на 2,0 см из-под края реберной дуги. Стул со склонностью к запорам. Область почек визуально не изменена. Пальпация в проекции мочевого пузыря безболезненная. Симптом поколачивания в поясничной области отрицательный с обеих сторон. Нижний дистальный вялый парепарез до 0,5-1,0 баллов в левой стопе, 2 баллов в правой. Сухожильные рефлексы низкие, ахилловы отсутствуют. Патологических знаков нет. Координационные пробы выполняет с интенцией, дисметрия. В позе Ромберга не стоит. Гипестезия стоп по полиневритическому типу. Суставно-мышечное чувство не нарушено. Движение позвоночника ограничены в поясничном отделе. Симптомов натяжения нет.

Данные результатов обследования в неврологическом отделении:

Общий анализ крови 28.11.2013: Гемоглобин — 108 г/л, эритроциты — $3,7 \times 10^{12}$, лейкоциты — $14,4 \times 10^9$, эозинофилия — 39%, СОЭ — 42 мм/час.

Общий анализ мочи 28.11.2013: плотность — 1022, протеинурия — 0,362 г/л, лейкоцитурия 20-25 в поле зрения. Суточная протеинурия — 0,762 г/сут.

Биохимический анализ крови 28.11.2013: креатинин — 86 мкмоль/л, АЛТ — 30 Ед/л, АСТ — 19 Ед/л, общий билирубин — 8 мкмоль/л, глюкоза — 5,6 ммоль/л, общий белок — 76 г/л, повышение уровня СРБ до 4,3 мг/дл, гипоальбуминемия — 28 г/л, диспротеинемия. RW, ВИЧ, HCV, HBs-Ag — отрицательно.

ЭКГ 27.11.2013 г.: Ритм ЭКС с ЧСС 61 в минуту.

В неврологическом отделении для верификации причины чувствительных и двигательных расстройств было проведено специализированное обследование. *Электронейромиография:* Признаки крайне тяжелой полиневропатии (аксонального характера) выраженной со стороны периферических нервов нижних конечностей.

Рентгенография поясничного-крестцового отдела позвоночника: Остеохондроз, спондилоартроз, деформирующий спондилез. Грыжи Шморля L3-L5.

Несмотря на проводимую метаболическую, кардиотропную терапию, состояние пациента продолжало ухудшаться: появилась симптоматика нейропатии верхних конечностей (слабость и жжение), усугубились явления сердечной недостаточности (отеки нижних конечностей, одышка), появилась субфебрильная температура в вечерние часы, продолжали беспокоить боли в животе. После консультации кардиолога больной был переведен в кардиологическое отделение.

Принимая во внимание клиническую картину заболевания (бронхиальная астма, аллергический ринит, полипозный этмоидит в анамнезе, аллергический ринит, гиперэозинофильный синдром, симптомокомплекс полинейропатии) и клиническую картину поражения ЖКТ, был заподозрен синдром Чарджа-Стросс. Для верификации этого диагноза продолжилось обследование пациента.

Антитела к цитоплазме нейтрофилов pANCA/cANCA от 06.12.2013 <1:40 (отрицательно); *JgE (общ)* от 06.12.2013 — 645 Ед/мл (0-100 Ед/мл).

Рентгенограмма органов грудной клетки от 06.12.2013: Легочные поля эмфизематозны. Корни структурны, уплотнены, не расширены. Очаговых и инфильтративных изменений не выявлено.

Рентгенограмма придаточных пазух носа от 06.12.2013: лобные пазухи завуалированы с неравномерным пристеночным утолщением слизистой; верхнечелюстные пазухи с неравномерным утолщением слизистой по латеральным стенкам, с наличием полуовальных теней по медиальным стенкам с обеих сторон — обусловлены кистами. Клетки решетчатого лабиринта завуалированы — отек слизистой носа. Искривление носовой перегородки. Таким образом, была получена картина пансинусита (рис.1).

Эзофагогастродуоденоскопия: Атрофический гастрит. Единичные эрозии и геморрагии антрального отдела. Микоз пищевода. *Биопсия слизистой желудка:* в серийных срезах материал представлен фрагментами слизистой оболочки желудка с изменениями, которые можно трактовать как проявления хронического смешанного гастрита с очаговой гиперпластической трансформацией слизистой оболочки и незначительно выраженными морфологическими признаками активности процесса. В воспалительно-клеточном

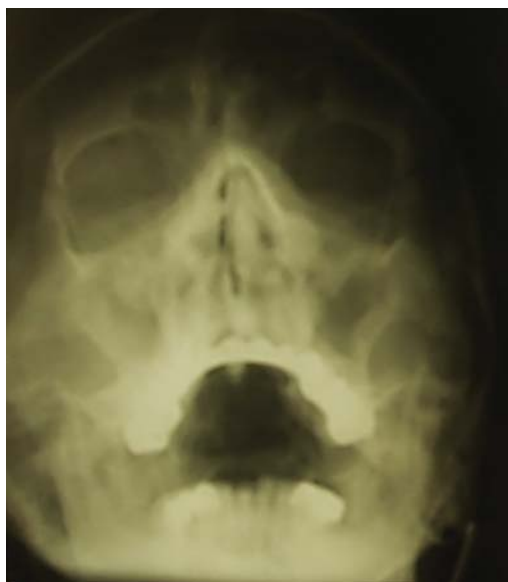


Рисунок 1. Рентгенограмма придаточных пазух носа. Рентгенологическая картина пансинусита
Figure 1. Chest X-ray of the sinuses. X-ray picture pansinusitis

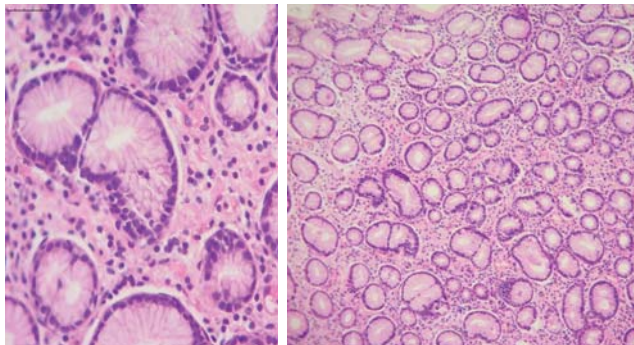


Рисунок 2. Продуктивное воспаление сосудов.

Клеточная экстравазальная инфильтрация эозинофилами. Поражение артериол с некрозом стенки

Figure 2. Productive inflammation of the blood vessels. Extravasal cell infiltration of eosinophils. Defeat arteriolar wall necrosis

инfiltrате отмечается значительно выраженный эозинофильный компонент (рис.2).

Таким образом, было подтверждено наличие экстравазальной эозинофилии. У пациента имело место 5 классификационных критериев из 6, что позволяло диагностировать синдром Чарджа-Стросс. Отсутствие ANCA не исключало диагноза.

Для установления причины прогрессирования сердечной недостаточности у пациента была произведена эхокардиография.

Эхокардиография от 11.12.2013 г.: Утолщение створок митрального, трикуспидального клапанов, митральная регургитация 2-3 ст., трикуспидальная регургитация 1 ст. ФУ ЛЖ 23,3%; ФВЛЖ 40%; левое предсердие — 94 мл, правое предсердие — 4,6х6,0 см, правый желудочек — 4,7х7,1 см; ЗСЛЖ — 1,2 см; МЖП — 1,3 см;

сепарация листков перикарда за ЛЖ до 5 мм; РСЛА 40 мм рт. ст.; диффузное снижение сократимости миокарда. В базальном и среднем сегментах МЖП множественные гиперэхогенные включения. Единичные включения лоцированы в проекции верхушки ЛЖ, а также среднего бокового сегмента. Выявлены включения на створке митрального клапана. Заключение: имеет место картина инфильтративного поражения как миокарда, так и эндокарда ЛЖ. Эндомиокардиальный фиброз Леффлера (рис.3).

Окончательный диагноз: Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Чарджа-Стросс): Эозинофильный энтероколит. ГЭРБ: рефлюкс-эзофагит. Эрозивный гастрит. Кардиомиопатия. Эндомиокардиальный фиброз (синдром Леффлера). Бронхиальная астма, смешанная форма, средней степени тяжести, внеприступный период. Сенсибилизация к бытовым аллергенам. Аллергический ринит. Пансинусит. Полипэктомия по поводу полипозного этмоидита 2012 г. Хроническая прогрессирующая аксонально-демиелинизирующая сенсомоторная полиневропатия. Гломерулонефрит. Мочевой синдром. Вторичная анемия легкой степени. ИБС: Стенокардия II ФК. Артериальная гипертензия 3 ст., риск 4. ЭКС от 2010 года. ХСН IIБ. ФК III NYHA.

В качестве базисной терапии был назначен преднизолон в суточной дозе 40 мг. Рекомендуемая доза преднизолона 1 мг/кг в сутки не назначена из-за высокого риска кровотечения в связи с выявленным эрозивным гастритом. Кроме того, продолжалась симптоматическая терапия, направленная на улучшение микроциркуляции, коррекцию ферментативной недостаточности, хронической сердечной недостаточности, нормализацию неврологического статуса. Запланирована консультация пациента в клинике им. Е.М. Тареева

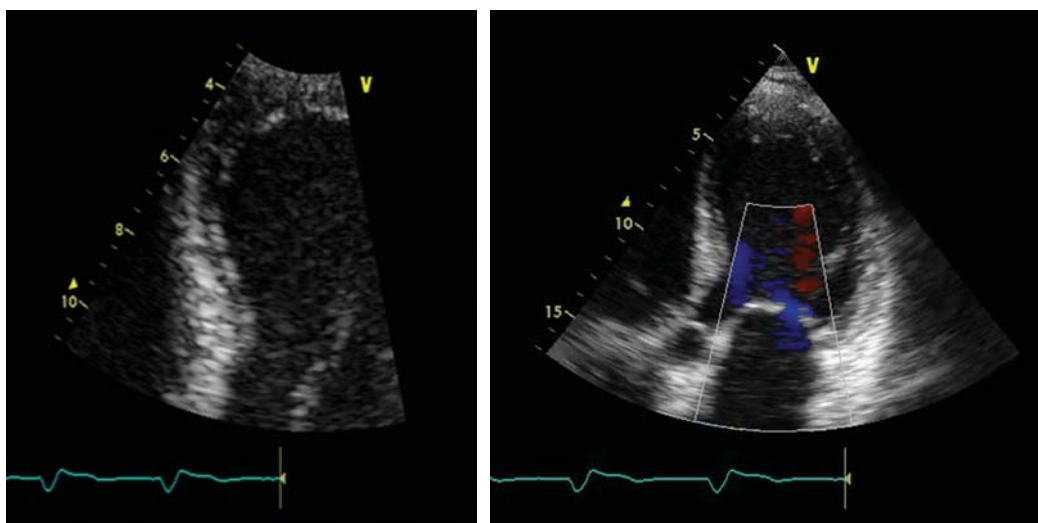


Рисунок 3. Эхокардиография: утолщение стенок ЛЖ, створок митрального клапана, митральная регургитация 2-3 ст., специфическая инфильтрация миокарда и эндокарда

Figure 3. Echocardiography: left ventricular wall thickening, mitral valve, mitral regurgitation 2-3 items, specific infiltration of the myocardium and endocardium

На фоне проводимой амбулаторно терапии в течение месяца (повторная госпитализация в кардиологическое отделение ГБУЗ ГКБ №11 ДЗМ с 23.01.2014 по 13.02.2014 г.) состояние пациента значительно улучшилось — самостоятельно ходит в пределах квартиры с опорой на трость, улучшился аппетит, купировался болевой синдром в животе, уменьшилась слабость, боли и жжение в стопах и онемение в ногах не беспокоят, уменьшилась одышка, увеличилась толерантность к физической нагрузке, отеков нижних конечностей нет, улучшилось носовое дыхание, приступы удушья не беспокоят. При объективном исследовании бронхообструкции нет, признаков сердечной недостаточности не выявлено, увеличился вес на 7 кг. В неврологическом статусе: увеличилась мышечная сила в правой стопе до 2-2,5 баллов (исходно 2 балла), до 1 балла в левой стопе (исходно до 0,5 баллов). Координаторные пробы с негрубой интенцией.

Лабораторные данные от 24.01.2014. Общий анализ крови: гемоглобин — 136 г/л, лейкоциты — $13,1 \times 10^9$, эозинофилы — 0%, СОЭ — 8 мм/час. Сохраняющийся в динамике лейкоцитоз может быть объяснен приемом системных глюкокортикоидов. Общий анализ мочи: патологии не выявлено. Биохимический анализ крови: все показатели в пределах нормы.

Эхокардиография в динамике: плотные створки всех клапанов без дополнительных включений. Включение на эндокарде не выявлено. В структуре МЖП сохраняются единичные включения. Дилатация предсердий (левое предсердие 92 мл, правое предсердие 4,5x5,9 см). В динамике увеличение ФВ до 48%, ФУ до 26%. Диастолическая функция нарушена по I типу. *Консультация ревматолога в клинике им. Е.М. Тареева 04.02.2014г:* Эозинофильный васкулит Чарджа-Стросс. Терапия ГКС в течение двух месяцев с положительным эффектом. Рекомендации: снижение дозы преднизолона по схеме, циклофосфан в начальной дозе 600 мг/неделя (по 200 мг 3 раза в неделю per os). Наблюдение ревматолога по месту жительства.

Заключение

Трудность диагностики синдрома Чарджа-Стросс наглядно продемонстрирована в данном клиническом случае. Необходимо отметить, что диагноз синдрома Чарджа-Стросс поставлен через 7 месяцев после дебюта клинической симптоматики (второй период, гиперэозинофильный синдром). С момента дебюта васкулита пациент наблюдался у разных специалистов (гастроэнтерологи, неврологи, пульмонологи, терапевты) и полиорганность поражения трактовалась как полиморбидная патология. Наличие нескольких конкурирующих диагнозов требует порой тщательного анализа клинической картины в целом и результатов инструментальных исследований, чтобы все выявленные синдромы «сложились»

в единый диагноз. Данный клинический пример продемонстрировал это. Назначение патогенетической терапии привело к регрессу симптомов васкулита и улучшению прогноза пациента.

Ⓐ

Список литературы/References:

- Захарова Е.В. ANCA-ассоциированные и криоглобулинемические васкулиты: диагностика и лечение (Обзор литературы). Нефрология и диализ. 2005; 1: 6-25.
Zakharova E.V. ANCA-associated vasculitis and cryoglobulinemic: diagnosis and treatment (review of literature). Nephrology and Dialysis. 2005; 1: 6-25 [In Russian].
- Семенова Е.Н., Кривошеев О.Г., Стрижаков Л.А. Поражение сердца при системных васкулитах: клиника, диагностика, лечение. Клиническая медицина. 2006; 12: 8-13.
Semenkova E.N., Krivosheev O.G., Strizhakov L.A. Heart disease in systemic vasculitis: clinical features, diagnosis, treatment. Clinical medicine. 2006; 12: 8-13 [In Russian].
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системных васкулитов. Ассоциация ревматологов России. <http://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>
Federal guidelines for the diagnosis and treatment of systemic vasculitis. Association of Rheumatology Russia. <http://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii> [In Russian].
- Федеральные клинические рекомендации. Лабораторная диагностика ревматических заболеваний Ассоциация ревматологов России. <http://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>
Federal clinical guidelines. Laboratory diagnosis of rheumatic diseases. Association of Rheumatology Russia. <http://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii> [In Russian].
- BSR and BHPH guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. Rheumatology. 2007; 46: 1-11.
- Guideline for Management of Vasculitis Syndrome (JCS 2008) — Digest Version — JCS Joint Working Group. Circulation Journal. 2011; 75: 474-503.
- Levine A.B., Kalliolias G., Heaney M. et al. Churg–Strauss Syndrome with Eosinophilic Myocarditis. HSSJ. 2012; 8: 313–319.
- Masi A.T., Hunder G.G., Lie J.T., et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). Arthritis Rheum. 1990; 33: 1094–100.
- Meng-Ju Cheng, Pai-Hao Huang, Pin-Wen Liao et al. Multiple Cerebral and Cerebellar Infarcts as the First Clinical Manifestation in a Patient with Churg-Strauss Syndrome: Case Report and Literature Review. Acta Neurol Taiwan. 2012; 21: 169-175.
- Noth I., Strek M.E., Leff A.R. Churg-Strauss syndrome. The Lancet. 2003; 361: 587-93.
- Pagnoux C. Churg-Strauss Syndrome: Envolving Concepts. Discovery Medicine. 2010; 9(46): 243-52.
- Sinico P.A., Bottero P. Churg-Strauss angitis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2003; 23(3): 355-66.

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 15.08.2016 г.

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

ГБОУ ВПО 1 МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра госпитальной терапии № 2, Москва, Россия

ГБУЗ Госпиталь ветеранов войн № 3 ДЗМ г. Москвы, Москва, Россия

ТЕТАНИЧЕСКИЙ КРИЗ В НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ — ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА 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 Medical Faculty, Moscow, Russia

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

TETANIC CRISIS IN EMERGENCY CARDIOLOGY — DIFFICULTIES DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ACUTE CORONARY SYNDROME

Резюме

В сообщении представлен случай тетанического криза у пациентки с постоперационной паратиреоидной недостаточностью после струмэктомии, который врачами скорой помощи был расценен как острый коронарный синдром с коллапсом.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, гипопаратиреоз, тетанический криз.

Abstract

The report presents a case of tetanic crisis in a patient with postoperative parathyroid insufficiency after strumectomy that emergency doctors were interpreted as an acute coronary syndrome with collapse.

Key words: acute coronary syndrome, hypoparathyroidism, tetanic crisis

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-5-70-71

Гипопаратиреоз — заболевание паращитовидных желез, характеризующееся дефицитом паратгормона с развитием гипокальциемии. При снижении уровня общего кальция крови ниже 2,0 ммоль/л, ионизированной фракции ниже 1,1 ммоль/л развивается симптомокомплекс острой тетании. Опыт дифференциального диагноза и лечения тетанического криза представлен в настоящем обзоре.

Больная К. 59 лет поступила по СМП в блок реанимации и интенсивной терапии 2 отделения неотложной кардиологии ГБУЗ ГВВ 3 ДЗМ 26.08.2013 с направительным диагнозом: «ИБС. Острый инфаркт миокарда? Коллапс».

Больная после профузного жидкого стула потеряла сознание. Бригадой СМП интубирована ларингеальной маской, начато введение допамина и ИВЛ мешком Амбу. Заподозрено развитие остановки кро-

вообращения, в связи с чем около 1 мин проводился непрямой массаж сердца. Доставлена в ГВВ 3.

При поступлении состояние больной крайне тяжелое — сознание отсутствует, отмечаются тонико-клонические судороги. Зрачки широкие, равномерные, фотореакция вялая. Кожа бледная, холодная, влажная. На шее отмечался рубец после струмэктомии. Продолжена аппаратная ИВЛ через ларингеальную маску. Пульс при поступлении 110 в минуту, аритмичный. АД составляло 70/50 мм рт.ст. На ЭКГ при поступлении отмечалось мерцание предсердий, полная блокада правой ножки пучка Гиса, признаки субэндокардиальной ишемии миокарда в области передней и боковой стенок ЛЖ. QT — 416, QRS — 120 мсек. Скорректированный QT интервал рассчитан по формуле Bazett как 563 мсек. Продолжена инфузия допамина в дозе 5 мкг/кг/мин. Из анамнеза известно, что больная перенесла в 2011 году тиреоидэктомию.

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

Состояние больной оставалось тяжелым, судороги продолжались, несмотря на внутривенное введение реланиума. Учитывая наличие струмэктомии, был заподозрен гипопаратиреоз. Внутривенно больной введено 10 мл 10% глюконата кальция, после чего судороги прекратились, больная пришла в сознание. АД нормализовалось до 120/70 мм рт.ст. Через 60 мин больная была отключена от вентилятора и экстубирована. При дообследовании был выявлен низкий уровень ионизированного кальция крови — 0,74 ммоль/л.

После улучшения состояния больная осмотрена эндокринологом, диагностирована постоперационная паратиреоидная недостаточность. Проводились инфузии препаратов кальция, прием тахистина и компливит-кальция Д3, в результате чего уровень кальция и фосфора крови нормализовался, а состояние больной значительно улучшилось. Данных за инфаркт миокарда не получено, при повторных эхокардиографических исследованиях локальных зон гипокинеза не обнаружено. С учетом имевшей место при поступлении общемозговой симптоматики проведена МРТ головного мозга, данных за очаговую патологию не выявлено. Больная выписана в удовлетво-

рительном состоянии 12.09.2013, проведя в госпитале 17 дней. В последующем продолжила заниматься трудовой деятельностью.

Заключение: таким образом, клиническая картина тетанического криза может развиваться под маской острого коронарного синдрома с неспецифическими изменениями на ЭКГ. Для всех больных с острым коронарным синдромом необходимо обращать внимание на заболевания щитовидной железы в анамнезе, оправдано определение уровней тиреоидных и паратиреоидных гормонов, уровня ионизированного кальция. При судорожном синдроме неясного генеза, в/в введение препаратов кальция может послужить средством необходимой и неотложной помощи, особенно при неэффективности терапии мидазоламом.

Ⓐ

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 25.08.2016 г.

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в VI Международной (XI Всероссийской) практической медицинской конференции студентов и молодых ученых — Гаазовские чтения: «СПЕШИТЕ ДЕЛАТЬ ДОБРО...».

Дата проведения: 03.12.2016

Место проведения: Москва, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ул. Островитянова, 1

Гаазовские чтения — это уникальная возможность для молодых врачей представить широкой публике клинический случай из собственной практики. Представление собственных клинических случаев возможно в виде **ПОСТЕРА**, **УСТНОГО ДОКЛАДА** или **ТЕЗИСОВ** в одной из следующих секций:

«ТЕРАПИЯ»

«ХИРУРГИЯ»

«ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ»

«ПЕДИАТРИЯ»

Не упустите возможность стать активным участником конференции:

- Тезисы на конференцию принимаются только в электронном виде через онлайн-форму на сайте (<http://www.amms.info/blank-4>).
- Если для участия в конференции Вам необходимо Официальное приглашение, мы будем рады Вам помочь! Вышлите нам письмо с указанием ваших контактных данных, кому адресовано письмо (адресант), его регалии, полное название организации, в которой работает адресант, на чье имя послать письмо (если отличается от имени адресанта или вашего имени).

Прием тезисов будет завершен 1 ноября 2016 года!

С нетерпением ждем встречи с вами на VI Международной (XI Всероссийской) практической медицинской конференции студентов и молодых ученых — Гаазовские чтения: «СПЕШИТЕ ДЕЛАТЬ ДОБРО...»!

Организационный комитет конференции



М.А. Карнаушкина*¹, В.В. Резван¹, С.Е. Шухнин²,
А.Д. Струтынская³, А.Б. Арутюнова⁴

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

² — Филиал № 1 ФБУЗ «Лечебно-реабилитационный центр Минэкономразвития России»

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

⁴ — Клиническая больница Центросоюза РФ, Москва, Россия

СЛУЧАЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ У ПАЦИЕНТА С ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

М.А. Karnaushkina*¹, V.V. Rezvan¹, S.E. Shukhnin²,
A.D. Strutynskaya¹, A.B. Arutyunova⁴

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

² — Head of the Department of Radiology Branch № 1 of «Treatment and Rehabilitation Center of Russian Ministry of Economic Development», Moscow, Russia

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

⁴ — Centrosoyuz Clinical Hospital, Moscow, Russia

THE CASE OF PULMONARY EMBOLISM IN A PATIENT WITH ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Резюме

Рассмотрен клинический случай развития тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у 65-летнего пациента с частыми обострениями ХОБЛ. Трудность постановки диагноза была обусловлена неспецифичностью клинических симптомов, которые могли соответствовать как ТЭЛА, так и обострению хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на фоне инфекционного заболевания и развития пневмонии. Отсутствие специфичных для ТЭЛА изменений при проведении рентгенологического исследования органов грудной клетки также затрудняло постановку правильного диагноза. В статье обсуждаются проблемы, с которыми сталкиваются клиницисты при постановке диагноза ТЭЛА на фоне обострения ХОБЛ.

Ключевые слова: ТЭЛА, ХОБЛ, обострение, КТ-ангиография

Abstract

Considered a clinical case of pulmonary embolism (PE) in 65-year-old patient with frequent exacerbations of COPD. The difficulty was due to the diagnosis of nonspecific clinical symptoms that could correspond to both PE and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) due to an infectious disease and the development of pneumonia. The lack of specific PE changes during X-ray examination of the chest is also difficult to correct diagnosis. The article discusses the problems faced by clinicians in the diagnosis of pulmonary embolism on the background of COPD exacerbations.

Key words: pulmonary embolism, COPD, exacerbation, CT angiography

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-5-72-77

ДН — дыхательная недостаточность, КТ ОГК — компьютерная томография органов грудной клетки, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду, ФВД — функция внешнего дыхания, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — многофакторное заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением скорости воздушного потока и внегочными проявлениями. На сегодняшний день, по данным Всемирной организации здравоохранения, оно входит в пятерку ведущих причин летальности, являясь фатальным диагнозом для 5% мирового населения [7]. К 2020 году эксперты предполагают выход ХОБЛ на третье место вслед за ишемической болезнью сердца и инсультом [1]. По данным метаанализа, проведенного Rizkallah J. с соавт. (2009), наибольший процент смертей больных ХОБЛ приходится на периоды обострений заболевания, частота и тяжесть течения которых является одним из предикторов летальности ХОБЛ [11]. Одним из объяснений положительной корреляции частоты обострений и прогрессирующего течения ХОБЛ является развитие персистирующего местного и системного воспаления в ответ на действие повреждающих факторов, в том числе инфекционных. Механизмами, лежащими в основе формирования гиперергического воспалительного процесса в респираторном тракте, являются инфильтрация провоспалительными и эффекторными клетками тканей респираторного тракта, цитокиновая дисрегуляция и повышение продукции маркеров системного воспаления, развитие оксидативного и нитрозивного стрессов [4, 6]. По мнению, Sindén N.J. и соавт. (2013), а также рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества эти механизмы являются также патогенетической основой внегочных проявлений ХОБЛ, выраженность и характер которых определяют тяжесть течения и клинический исход заболевания [5, 9, 14].

Результаты последних исследований свидетельствуют, что системный воспалительный процесс у больных ХОБЛ приводит к формированию дисфункции эндотелия, ремоделированию сосудистой стенки, активации прокоагулянтных факторов и развитию тромбозов сосудов [14]. Одним из грозных клинических проявлений этих процессов может стать тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) [4, 7, 16]. В своих статьях Rizkallah J. и соавт. (2009) наглядно продемонстрировали, что у пациентов с ХОБЛ риск развития тромбоэмболических осложнений, в том числе легочной эмболии, в два раза выше, чем у пациентов без данной бронхолегочной патологии [11]. По данным исследований Акринар Е.Е. и соавт. (2013) более 20% обострений ХОБЛ обусловлено развитием тромбоэмболии легочной артерии [3].

В таблице 1 представлены данные исследований, посвященных проблеме частоты и клинико-функциональных особенностей развития ТЭЛА у пациентов с ХОБЛ.

Данные, представленные в проанализированных исследованиях, показывают, что распространенность

ТЭЛА у пациентов с обострением ХОБЛ составляет около 20%. Важно отметить, что факторами риска развития данного осложнения являются наличие в анамнезе пациента венозных тромбозов, ожирения и/или злокачественных новообразований. Следовательно, при первичном обращении к врачу пациента с данными факторами риска в анамнезе и с клиникой обострения ХОБЛ важно исключить ТЭЛА, как возможную причину ухудшения состояния пациента. Авторам проведенных исследований (табл. 1) не удалось прийти к однозначному выводу о наличии патогномоничных жалоб в клинической симптоматике обострений ХОБЛ, осложнившихся развитием ТЭЛА, [3, 8, 11, 12]. К сожалению, ведущими клиническими проявлениями ТЭЛА являются кашель и одышка, которые могут имитировать клинику обострения ХОБЛ, что приводит к поздней диагностике смертельно опасного осложнения [12].

Учитывая сложность проведения дифференциального диагноза обострения ХОБЛ и развития ТЭЛА у пациентов с данной бронхолегочной патологией, были предприняты попытки разработки соответствующих диагностических алгоритмов. При подозрении на развитие ТЭЛА согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [9] предлагается определять уровень D-димера, креатинина и В-фракции натрийуретического пептида. При повышенных значениях данных биомаркеров проводится ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей, мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) и ангиопульмонография с определением индекса Миллера [2, 10].

Таким образом, учитывая терапевтическую и прогностическую важность своевременной диагностики ТЭЛА во время обострений, необходимо оценивать вероятность развития тромбоэмболии при любом обострении ХОБЛ. Особое внимание Rizkallah J. и соавт. (2009) рекомендуют уделять пациентам, у которых не удастся однозначно установить этиологический фактор, являющийся причиной ухудшения течения ХОБЛ, и пациентам, имеющим дополнительные факторы риска развития ТЭЛА [11].

Представляем собственное клиническое наблюдение.

Больной Р., 65 лет обратился в Поликлинику Минэкономразвития РФ в мае 2010 года в связи с появлением утреннего малопродуктивного кашля, одышкой при подъеме на 3 этаж. Из анамнеза известно, что в течение последнего года после каждой перенесенной инфекции дыхательных путей на протяжении 2-х — 3х недель сохранялся кашель с выделением небольшого количества гнойной мокроты, чувство «стеснения» в груди и одышка при физической нагрузке (размеренной ходьбе по прямой на дистанции менее 1 км). Индекс курения пациента составил

Таблица 1. Сводная таблица исследований частоты и клиничко-функциональных особенностей развития ТЭЛА у пациентов с ХОБЛ

Table 1. Summary of studies of frequency and clinical and functional characteristics of pulmonary embolism in patients with COPD

Параметр/ Автор Parameter/ Author	J. Rizkallah и соавт. (2009) [11]	H. Gunen (2010) [8]	Е.Е. Акпинар и соавт. (2013) [3]	О.Т. Rutsch- mann и соавт (2007) [12]
Установленный диагноз ТЭЛА у пациентов с обострением ХОБЛ, % обследованных/ Verified diagnosis Pulmonary embolism in patients with COPD, %	19,9	13,7	29,1	8,3
Средний возраст, лет/ Mean age, yr	64,5	67,2	71,3	71
Степень тяжести ХОБЛ по GOLD (2014) [7], I — IV сте- пени, % обследованных/ Severity of COPD according to GOLD (2014) [7], I — IV grades, %	Данные недоступны	0 12 20 68	7,0 37,2 28,5 27,3	0 22 50 28
Неспецифические сим- птомы, % обследованных/ Nonspecific symptoms, %	100	100	100	100
Преимущественная лока- лизация тромбозов,% обследованных/ Preferential localization of thromboembolism, %	Данные недоступны	Центральная (50)	Периферическая: сегментарная и субсегментарная (80)	Данные недоступны
Статистически значимо чаще выявляемые крите- рии у пациентов с ТЭЛА/ Statistically significant more frequently detected criteria in patients with Pulmonary embolism	ХВН в анамнезе, злокачественные новообразования, синкопе, отсутствие гнойной мокроты и кашля, более выраженная гипоксемия (снижение РаО ₂ в среднем на 21,8 мм рт.ст. в группе пациентов с ТЭЛА и 8,9 в группе пациентов без ТЭЛА)	Боль в грудной клетке, синкопе, отсутствие кашля и гнойной мокроты, более выраженная гипоксемия	Наличие ожирения, ХВН в анамнезе, длительная иммобилизация, боль в грудной клетке	Наличие синкопе, меньшая рас- пространенность продуктивного кашля, более выраженная гипоксемия

Примечания: ТЭЛА — тромбоз легочной артерии; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ХВН — хроническая венозная недостаточность; РаО₂ — напряжение кислорода в артериальной крови.

40 пачек/лет. Осмотрен пульмонологом. При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) выявлено снижение показателя объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁ = 73% от должного), проба с бронхолитиком отрицательная (прирост по ОФВ₁ составил 7%), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) составила 77% от должного, индекс Тиффно — 70%. По данным рентгенографии органов грудной клетки диагностирована эмфизема, диффузный пневмосклероз, данных за очаговые и инфильтративные изменения в легочной ткани не получено. Проведенная электрокардиография (ЭКГ) не выявила нарушений ритма и проводимости, очаговых изменений миокарда. По итогам проведенного обследования был сформулирован клинический диагноз: ХОБЛ, 2 стадия — течение средней тяжести, дыхательная недостаточность (ДН) отсутствует (0 степень). Ожирение III степени (абдоминальный тип); нарушение толерантности к глюкозе; артериальная гипертензия 2 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 2 (высокий). Таким образом у пациента, помимо наличия хронического заболевания легких, был диагностирован метаболический

синдром. В качестве постоянной бронхолитической терапии в период стабильного течения ХОБЛ больному Р. назначена поддерживающая ингаляционная терапия (тиотропия бромид через ингалятор Респимат®).

До 2014 года на фоне проведения рекомендованной ингаляционной терапии состояние пациента оставалось стабильным. Ухудшение состояния с января 2014 года, когда после перенесенной правосторонней полисегментарной пневмонии, появилась одышка при спокойной ходьбе на небольшие дистанции (менее 1 км), соответствующая 2 баллам по шкале оценки тяжести симптомов одышки mMRC. На протяжении 2014 года документально подтверждено (по данным амбулаторной карты) развитие 5 обострений ХОБЛ. Все они были связаны с инфекциями дыхательных путей и проявлялись сходной клинической симптоматикой: повышением температуры до субфебрильных цифр, усилением кашля с выделением вязкой коричневатой мокроты, появлением одышки. Обращает на себя внимание тот факт, что после купирования обострения у пациента сохраня-

лись жалобы на одышку при подъеме по лестнице более, чем на 1 этаж. По данным ФВД отмечалось ухудшение вентиляционной способности легких: выраженная отрицательная динамика показателей спирометрии (снижение ОФВ₁ до 54% от должного и ФЖЕЛ до 70% от должного). На ЭКГ появились признаки неполной блокады правой ножки пучка Гиса. На основании результатов проведения эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлено повышение давления в легочной артерии до 42 мм рт.ст. При неоднократном проведении рентгенологического исследования органов грудной клетки данных за очаговые и инфильтративные изменения в легочной ткани получено не было. Дополнительные методы обследования (бодиплетизмография, КТ ОГК, ультразвуковая доплерография сосудов нижних конечностей) для уточнения причины прогрессирующего течения заболевания не проводились. При обострениях ХОБЛ пациенту проводились курсы антибактериальной, бронхолитической и муколитической терапии. По состоянию на конец 2014 года постоянно получал сальметерол (25 мкг) + флутиказон (250 мкг) через дозированный аэрозольный ингалятор по 2 вдоха 2 раза в день и гликопиррония бромид через бризхалер по 1 капсуле (50 мкг) 1 раз в день, фенотерол+ипратропия бромид через небулайзер по потребности.

В марте 2015 года пациент Р. обратился к пульмонологу с жалобами на повышение температуры до субфебрильных цифр, усиление кашля и нарастание одышки (одышка при минимальной физической нагрузке), появление боли в правой половине грудной клетки, не связанной с дыханием. На рентгенограмме органов грудной клетки в прямой и правой боковой проекциях были идентифицированы изменения по типу матового стекла в S9 правого легкого на фоне деформированного легочного рисунка. Корни структурны, тяжисты за счет сосудистого компонента. Диагноз сформулирован как внебольничная правосторонняя сегментарная пневмония с локализацией в S9. ХОБЛ, 3 — 4 стадия — крайне тяжелое течение; обострение. ДН 2 степени. Поскольку от предложенной госпитализации пациент категорически отказался, амбулаторно ему была назначена комплексная терапия: цефтриаксон 1,0 грамм внутримышечно 2 раза в день, фенотерол+ипратропия бромид через небулайзер 4 раза в день, пульмикорт 0,5 мг 4 раза в день, ацетилцистеин 600 мг 2 раза в день. Положительной динамики на фоне лечения не получено, что было констатировано через сутки при осмотре пульмонологом: сохранялась выраженная одышка, оцененная пациентом по шкале MRC в 4 балла.

При осмотре: состояние тяжелое. Температура 36,9°C. Пациент резко повышенного питания (рост 178 см; вес 135 кг). Кожные покровы обычной окраски. Пастозность стоп и голеней. Лимфоузлы, доступные при пальпации, не увеличены. Частота

дыхательных движений 28 в мин. Аускультативно: дыхание в правой подлопаточной области резко ослаблено, без побочных дыхательных шумов, над остальной поверхностью легких дыхание жесткое, выслушивается большое количество гудящих хрипов. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 110 ударов в минуту, артериальное давление — 100/60 мм рт.ст. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Патологические шумы не выслушиваются. Живот мягкий, безболезненный при пальпации.

В клиническом анализе крови умеренно выраженная воспалительная реакция (количество лейкоцитов $10,7 \times 10^9$ /мл, палочкоядерные лейкоциты — 5%, сегментоядерные лейкоциты — 72%, лимфоциты — 30%, скорость оседания эритроцитов — 34 мм/ч, С-реактивный белок — 22 мг/л). Гемоглобин — 126 г/л, тромбоциты 334×10^9 /мл.

Сатурация крови кислородом в покое — 88%.

Результаты ФВД: ОФВ₁ — 52% от должного, ФЖЕЛ — 68% от должного, проба с бронхолитиком — отрицательная (прирост по ОФВ₁ — 3%).

На ЭКГ — ритм правильный синусовый, ЧСС 115 ударов в минуту, электрокардиографические признаки полной блокады правой ножки пучка Гиса.

Учитывая несоответствие тяжести состояния пациента (наличие выраженной ДН) и данных лабораторно-инструментальных исследований (сегментарная пневмония, умеренно выраженная воспалительная реакция крови, отсутствие выраженной отрицательной динамики на ФВД по сравнению с 2014 годом), предположено развитие легочной эмболии. При проведении в экстренном порядке КТ ОГК с контрастированием выявлен тромб в магистральном стволе правой легочной артерии с продолжением в долевые ветви (рис.1-2).

Пациент госпитализирован с направляющим диагнозом: Тромбоэмболия в магистральном стволе правой легочной артерии с продолжением в долевые ветви, рецидивирующее течение. Посттромбоэмболический пневмофиброз в S 9,10 нижней доле правого лёгкого. ДН II-III степени. Пациент скончался 21 марта при явлениях нарастающей ДН. Клинический диагноз совпал с результатами патологоанатомического исследования.

Таким образом, в приведенном клиническом примере причиной фатального течения ХОБЛ стало развитие массивной ТЭЛА. Ретроспективно оценивая молниеносный характер ухудшения течения ХОБЛ, можно предположить, что основной причиной нарастания дыхательной недостаточности и смерти пациента стало развитие ТЭЛА, расцененное первоначально как обострение ХОБЛ.



Рисунок 1. Фрагмент КТ изображения от 19.03.15. Аксиальная проекция. Тромб в магистральном стволе правой легочной артерии с продолжением в долевые ветви. Стрелка указывает на дефект наполнения.

Figure 1. CT image of lungs performed in axial projection from 19.03.15. A blood clot visualized as a filling defect (arrow) in the main trunk of the right pulmonary artery continued till lobar branches.

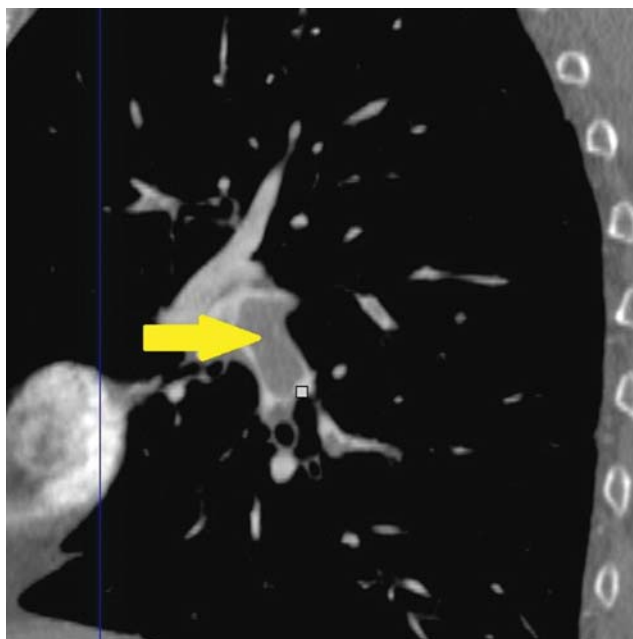


Рисунок 2. Фрагмент КТ изображения от 19.03.15. Сагиттальная реформация КТ-изображения от 19.03.15. Тромботические массы в правой легочной артерии с распространением тромботических масс по ее ветвям. Стрелка указывает на дефект наполнения.

Figure 2. CT image of lungs performed in sagittal projection from 19.03.15. Thrombotic mass visualized as a filling defect (arrow) in the main trunk of the right pulmonary artery continued till lobar branches.

Заключение

Таким образом, косвенным признаком развития рецидивирующей ТЭЛА у пациента с ХОБЛ может считаться «необъяснимая» быстрота прогрессирования хронической бронхолегочной патологии, проявляющаяся в виде таких непатогномоничных признаков, как развитие частых повторных пневмоний, нарастающей дыхательной и/или сердечной недостаточности, резистентной к терапии [10, 15]. В связи с отсутствием специфичности симптомов, диагноз ТЭЛА у пациентов с клинической картиной обострения ХОБЛ всегда носит более или менее вероятностный характер и должен быть верифицирован с помощью различных диагностических методов [5, 7]. Европейское общество кардиологов и Европейское респираторное общество предложили обязательный перечень лабораторно-инструментальных обследований, куда были включены определение уровня D-димера, проведение ЭхоКГ с определением давления в легочной артерии и проведение КТ-ангиографии [9]. При этом последний метод (в связи с его дороговизной и сложностями проведения) предлагается использовать только при наличии данных за ТЭЛА по результатам двух предыдущих исследований (положительный D-димер, электрокардиографические признаки острой правожелудочковой недостаточности, повышение давления в легочной артерии по данным ЭхоКГ).

Профилактику ТЭЛА рекомендовано проводить всем госпитализированным пациентам с обострением ХОБЛ. Rizkallah J. и соавт. (2009) продемонстрировали, что добавление гепарина к базовой терапии обострений ХОБЛ сокращает трехмесячную смертность на 15 — 18% [11].

Таким образом, своевременная диагностика и профилактика легочной эмболии у пациентов с ХОБЛ является залогом стабильного течения заболевания.

Ⓐ

Список литературы/References:

1. Авдеев С.А. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения. Пульмонология. 2013; 3: 5-18.
Avdeev S.A. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Pulmonology. 2013; 3: 5-18 [in Russian].
2. Тюрин И.Е. Тромбоэмболия легочной артерии: возможности лучевой диагностики. Атмосфера. Пульмонология и аллергология 2005; 4: 20—24.
Tyurin I.E. Thromboembolism of pulmonary artery: possible radiological diagnosis. Atmosphere. Pulmonology and Allergology 2005; 4: 20—24 [in Russian].
3. Akpınar EE, Hoşgün D, Doğanay B, Ataç GK, Gülhan M (2013) Should the cut-off value of D-dimer be elevated to exclude pulmonary embolism in acute exacerbation of COPD. J. Thorac. Dis. 5: 430–434.
4. L. Bertoletti, M. Righini Adequate use of pulmonary embolism clinical prediction rule in COPD patients. European Respiratory Journal. 2011; 37(1): 219-221.

5. Arnaud C., Rabin G.B., Dixmier A. et al. Comorbidities of COPD. Eur. Respir. Rev. 2013; 22: 454–475.
6. Couturaud F., Leroyer C., Julian J.A. et al. Factors That Predict Risk of Thrombosis in Relatives of Patients With Unprovoked Venous Thromboembolism. Chest. 2009; 136: 1537-1545.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Feb21.pdf. Revised 2014
8. Gunen H., Gulbas G., In E., Yetkin O., Hacıevliyagil S.S. Eur. Respir. J. 2010; 35(6): 1243-1248.
9. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G. et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur. Heart J. 2014; 35: 3033–3069.
10. Laporte S., Mismetti P., Décousus H. et al. Clinical Predictors for Fatal Pulmonary Embolism in 15 520 Patients With Venous Thromboembolism. Findings From the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. Circulation. 2008; 117: 1711-1716.
11. Rizkallah J., Man S.F., Sin D.D. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. Chest. 2009; 135(3): 786-793.
12. Rutschmann O.T., Cornuz J., Poletti P.A. et al. Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? Thorax. 2007; 62(2): 121-125.
13. Sapey E., Stockley R.A. COPD exacerbations . 2: Aetiology. Thorax. 2006; 61(3): 250-258. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2005.041822>
14. Sinden N.J. 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.
15. Takach Lapner S., Kearon C. Diagnosis and management of pulmonary embolism. BMJ. 2013; 346: 757.
16. Terzano C., Conti V., Petrianni A. An "alternative" clinical course of COPD exacerbation and pulmonary embolism. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2013; 17: 3341-3346.

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 13.09.2016 г.

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (АДАПТИРОВАНО ИЗ LANG ET AL. (2010))

Сокращения:

МДКТ — мультidetекторная компьютерная томография,
ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая лёгочная гипертензия,
ЦСА — цифровая субтракционная ангиография,
МРТ — магнитно-резонансная томография,
ТК — трикуспидальный клапан,
V/Q — вентиляция/перфузия



РЕКОМЕНДАЦИИ ESC ПО ДИАГНОСТИКЕ И ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ
С ОСТРОЙ ЭМБОЛИЕЙ СИСТЕМЫ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИИ 2014
Утверждено Европейским респираторным обществом (ERS)

Н.А. Былова*

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

КОНТРОЛЬНАЯ РАБОТА ПО ТЕРАПИИ

Задача 12

Пациенту 55 лет около 5 лет назад установлен диагноз неспецифического язвенного колита, по поводу чего пациент вначале получал глюкокортикостероиды местно, затем системно с положительным эффектом. Однако, 2 года назад, на фоне стрессовой ситуации, отмечено обострение процесса, потребовавшее назначения сульфасалазина и моноклональных антител. Каждые 6 месяцев пациент проходил обследования по поводу туберкулеза. Данных за туберкулез выявлено не было.

Настоящее ухудшение в течение 5 дней, когда у пациента появились кашель, одышка, выросла слабость. Пациент обратился в поликлинику, где было выявлено: повышение температуры тела до 38,0 °С, мелкопузырчатые влажные хрипы в нижних отделах справа, ЧДД 20 в минуту. Пациент был госпитализирован.

При рентгенографии органов грудной клетки — рисунок 1.

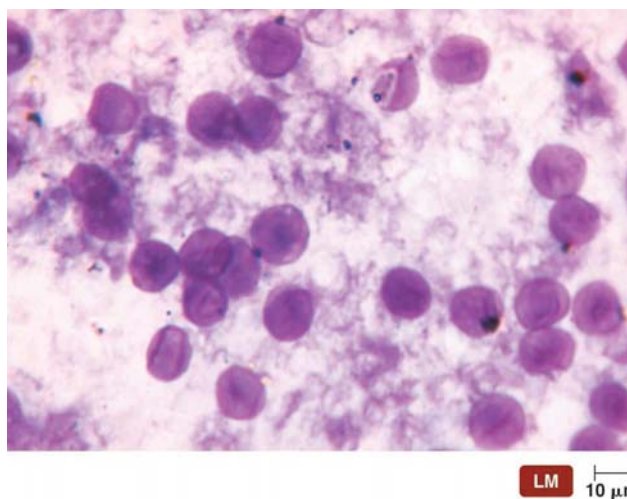
При исследовании мокроты — рисунок 2.

Вопросы

1. Предположите диагноз.
2. Какой еще материал мог быть использован для обнаружения возбудителя?
3. С каким заболеванием чаще всего ассоциировано данное заболевание?
4. Какие препараты рационально использовать для лечения пациента?



Рисунок 1.



LM 10 μm

Рисунок 2.

*Контакты. E-mail: mededitor@medarhive.ru. Телефон: (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.ictmje.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 принима-

ет 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 транслитерированном 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 решать 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.
19. 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.