

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, член-корреспондент РАН, Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ РФ (Москва)

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)

Карпов Игорь Александрович — д.м.н., профессор, Белорусский государственный медицинский университет (Беларусь, Минск)

Медведев Владимир Эрнстович, к.м.н., доцент, ФПК МР МИ ФГАО УВО «Российский университет дружбы народов» (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)

Ойроткина 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)

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)

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

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, член-корреспондент РАН, 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

ФЕВРАЛЬ 2017 (№ 1(33))

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

Научный консультант

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: 10.20514/2226-6704-2017-7

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)

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)

Karpov Igor Aleksandrovich — M.D., prof., Belarusian State Medical University (Belarus, Minsk)

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

Mikhlin 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)

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)

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

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

FEBRUARY 2017 (№ 1(33))

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

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: 10.20514/2226-6704-2017-7

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

<i>Н.Т. Ватутин, А.С. Смирнова, Е.С. Гасендич, И.В. Тов</i> Современный взгляд на кардиопульмональное нагрузочное тестирование (обзор рекомендаций ЕАСРР/АНА, 2016)	5
--	---

Лекции

<i>Т.Я. Чернобровкина, В.В. Никифоров, Я.Д. Янковская, С.В. Бутова, Е.В. Кардонова, О.А. Сафонова</i> Некоторые аспекты дифференциальной диагностики заболеваний с желтушным синдромом в практике инфекциониста	15
--	----

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

<i>Л.И. Дворецкий</i> Путешествие в страну Ятрогения	23
---	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

<i>Н.Т. Ватутин, Е.В. Складная</i> Распространенность артериальной гипертензии и факторов риска у лиц молодого возраста	30
--	----

<i>С.А. Прибылов, Н.Н. Прибылова, О.Ю. Махова, Т.А. Барбашина, Л.В. Самосудова</i> Современный подход к оценке контроля и терапии различных фенотипов бронхиальной астмы по данным показателей эндотелиальной дисфункции	35
---	----

<i>Н.Т. Ватутин, М.И. Зинкович, Е.Д. Якубенко</i> Роль свободно-радикального окисления в развитии контраст-индуцированных нарушений фильтрационной функции почек	41
---	----

<i>Е.С. Левицкая, М.М. Батюшин, Е.О. Головинова, В.В. Гульченко, А.В. Хрипун</i> Влияние дисбаланса водных сред организма и почечной дисфункции на сердечно-сосудистую выживаемость у пациентов после острого коронарного синдрома и реваскуляризации миокарда	46
---	----

<i>Д.В. Одинцова, А.Г. Малявин, О.В. Зайратьянц</i> Предикторы развития пневмонии у пациентов с острыми сосудистыми катастрофами	55
---	----

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

<i>А.С. Дворников, П.А. Скрипкина, С.К. Дворников, А.П. Ракша, О.В. Минкина</i> Опухоль-ассоциированная локализованная склеродермия в сочетании с приобретенным витилиго: клиническое наблюдение	60
---	----

<i>Н.Т. Ватутин, Н.С. Коваленко, Е.В. Складная, А.Н. Загоруйко, М.А. Эль-Хатиб, С.В. Старченко, М.В. Макарова, И.Г. Ложечник</i> Особенности диагностики «несекретирующей» множественной миеломы (клиническое наблюдение)	66
--	----

<i>И.А. Морозов, Л.Ю. Ильченко, К.К. Кюрегян, А.А. Карлсен, Е.С. Федюкина, И.Г. Федоров, Н.В. Петренко</i> Первые два случая хронического гепатита, ассоциированного с TORQUE TENO MIDI VIRUS (TTMDV), GENUS GAMMATORQUEVIRUS	71
--	----

<i>Н.А. Былова</i> Контрольная работа по терапии	78
---	----

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

CONTENT

CLINICAL GUIDELINES

*M.T. Vatutin, G.S. Smyrnova,
E.S. Gasendich, I.V. Tov*
Modern view of cardiopulmonary exercise testing
(review of ACR/EULAR guidelines, 2016) 5

LECTURES

*T.Ya. Chernobrovkina, V.V. Nikiforov,
Ya.D. Yankovskaya, S.V. Burova,
E.V. Kardonova, O.A. Saphonova*
Diagnostic signification of icteric in infectious
diseases 15

REVIEW ARTICLE

L.I. Dvoretzky
The journey to the land Iatrogenesis 23

ORIGINAL ARTICLE

M. Vatutin, O. Sklyanna
Prevalence of arterial hypertension
and risk factors in young adults 30

*S.A. Pribylov, N.N. Pribylova,
O.Iu. Makhova, T.A. Barbashina,
L.V. Samosudova*
Modern approach to assess the asthma control
and treatment efficacy in different phenotypes
by endothelium dysfunction 35

*N.T. Vatutin, M.I. Zinkovych,
E.D. Yakubenko*
The role of free radical oxidation in the
development of contrast-induced disorders
of renal filtration 41

*E.S. Levitskaya, M.M. Batiushin, E.O. Golovinova,
V.V. Gul'chenko, A.V. Khripun*
Effect imbalance aqueous body fluids, and renal
dysfunction, cardiovascular survival in patients
after an acute coronary syndrome, myocardial
revascularization 46

*D.V. Odintsova, A.G. Malyavin,
O.V. Zairatyants*
The predictors of pneumonia in patients
with acute vascular diseases 55

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

*A.S. Dvornikov, P.A. Skripkina,
S.K. Dvornikov, A.P. Raksha, O.V. Minkina*
Tumor-associated localized scleroderma in
conjunction with acquired disseminated form
of vitiligo: a clinical case 60

*N.T. Vatutin, N.S. Kovalenko, E.V. Sklyannaya,
A.N. Zagoruiko, M.A. El-Khatib, S.V. Starcenko,
M.V. Makarova, I.G. Lozhechnyk*
Diagnostic of nonsecretory multiple myeloma
(clinical case) 66

*I.A. Morozov, L.Yu. Ilchenko, K.K. Kyuregyan,
A.A. Karlsen, E.S. Fediukina, I.G. Fedorov,
N.V. Petrenko*
The first two cases of chronic hepatitis
associated with TORQUE TENO
MIDI VIRUS (TTMDV), GENUS
GAMMATORQUEVIRUS 71

N.A. Bylova
Examination Therapy 78

Instructions for Authors 79

Н.Т. Ватути^{1,2}, А.С. Смирнова^{*1,2}, Е.С. Гасендич¹, И.В. Тов¹¹ — Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, кафедра госпитальной терапии, Донецк, Украина² — Институт неотложной и восстановительной медицины им. В.К. Гусака, Донецк, Украина

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА КАРДИОПУЛЬМОНАЛЬНОЕ НАГРУЗОЧНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ (ОБЗОР РЕКОМЕНДАЦИЙ ЕАСРР/АНА, 2016)

М.Т. Vatutin^{1,2}, G.S. Smyrnova^{*1,2}, E.S. Gasendich¹, I.V. Tov¹¹ — M. Gorky Donetsk National Medical University, Department of Hospital Therapy, Donetsk, Ukraine² — V.K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery, Donetsk, Ukraine

MODERN VIEW OF CARDIOPULMONARY EXERCISE TESTING (REVIEW OF ACR/EULAR GUIDELINES, 2016)

Резюме

В сообщении представлены основные положения новых клинических рекомендаций 2016 г., касающихся кардиопульмонального нагрузочного теста (КПНТ), предложенные Европейской ассоциацией сердечно-сосудистой профилактики и реабилитации, а также Американской ассоциацией сердца. Рассмотрены основные режимы и методики проведения теста. Разобраны важнейшие показатели, оцениваемые в процессе его выполнения, показано их физиологическое значение и изменения при различных заболеваниях. Приведены клинические показания к проведению КПНТ, рассмотрено применение нагрузочного тестирования у пациентов, страдающих одышкой, заболеваниями легких, направляемых на оперативное вмешательство, связанное с частичной резекцией легкого, а также клапанной патологией сердца.

Ключевые слова: кардиопульмональное нагрузочное тестирование; рекомендации; одышка; сердечная недостаточность; хроническая обструктивная болезнь легких.

Abstract

The report presents the main provisions of the new clinical practice guidelines (2016 year) relating to the cardiopulmonary exercise test (CPET), proposed by the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, as well as the American Heart Association. The basic modes and methods of test are described in the review. The key indicators that are measured in the process of its implementation are reflected in the text. Moreover we demonstrated the physiological significance and changes of test indicators in various diseases. Also we have described the main clinical indications for CPET and its using in patients with shortness of breath, lung disease, sent to surgery, associated with partial resection of the lung, and heart valve disorders.

Key words: cardiopulmonary exercise testing; recommendations; dyspnea; heart failure; chronic obstructive pulmonary disease.

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-1-5-14

V_E/V_{CO_2} — отношение минутного объема дыхания к продукции углекислого газа, OUES (oxygen uptake efficiency slope) — показатель эффективности потребления кислорода, EVP (Exercise Ventilatory Power) — дыхательная мощность, EACPR — European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, AHA — American Heart Association, ACC — American College of Cardiology, ВЭМ — велоэргометрия, КПНТ — кардиопульмональный нагрузочный тест, O_2 — кислород, CO_2 — углекислый газ, СВ — сердечный выброс, МВ — минутная вентиляция, ДО — дыхательный объем, ДП — дыхательные пути, МП — мертвое пространство, СН — сердечная недостаточность

Известно, что тест с физической нагрузкой как метод функциональной диагностики является неотъемлемой частью обследования кардиологического больного [1]. Это связано с тем, что основные функциональные показатели организма, измеренные в

условиях стандартной нагрузки, значительно более достоверны, чем измеренные в покое. Проба с физической нагрузкой может использоваться в виде теста с 6-минутной ходьбой, велоэргометрии (ВЭМ) и тредмил-теста.

*Контакты/Contacts. E-mail: a.smyrnova@mail.ru.

В течение последних нескольких десятилетий наблюдается значительный рост в использовании с этой целью и кардиопульмонального нагрузочного теста (КПНТ) [2, 3]. Как показали результаты ряда исследований [4, 5], нагрузочное тестирование с дополнительным измерением параметров газообмена, является более надежным диагностическим инструментом, который предоставляет значимую диагностическую и прогностическую информацию о состоянии больных с сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями. Однако его широкое использование в клинической практике ограничивается целым рядом факторов: сложностью оборудования для его проведения и стоимостью, необходимостью глубоких специальных знаний у персонала, ограниченностью курсов его обучения и недостатком понимания значимости КПНТ клиницистом [6].

Физиология газообмена

Способность к выполнению физической нагрузки напрямую связана с возможностью сердечно-сосудистой системы обеспечивать ткани кислородом (O_2), а системы дыхания освобождаться от углекислого газа (CO_2). Газообмен принято разделять на три процесса: легочная вентиляция, легочная диффузия и капиллярный газообмен [7]. Первые два процесса называются внешним дыханием, т.к. они включают в себя перемещение газов из окружающего воздуха в кровь и обратно. Третий процесс называется внутренним дыханием, поскольку он отражает газообмен между тканями организма и кровью. Оба дыхания связаны между собой системой кровообращения, которая обеспечивает транспорт O_2 и CO_2 форменными элементами крови [6].

К параметрам, реагирующим на увеличение потребления O_2 при физической нагрузке, относят сердечный выброс (СВ), минутную вентиляцию (МВ) и дыхательный объем (ДО). При увеличении потребления O_2 работающими мышцами, СВ может возрасти в несколько (6!) раз. Параллельно с этим кровь перераспределяется от неактивных тканей (селезенка, почки) к скелетным мышцам, что улучшает их функциональные возможности, а также усиливается приток крови к легким. У здоровых лиц МВ увеличивается пропорционально физической нагрузке. Во время дыхания только часть вдыхаемого воздуха достигает альвеол, где происходит газообмен. Другая часть остается в дыхательных путях (ДП), не участвующих в газообмене (мертвое пространство (МП)). При нагрузке ДП расширяются, а объем МП увеличивается. При этом одновременное увеличение ДО сохраняет адекватную альвеолярную вентиляцию и газообмен.

Различные заболевания приводят к нарушению данных соотношений. Степень непропорционального увеличения вентиляции во время выполнения на-

грузки напрямую связана с тяжестью патологического процесса и является одним из важных прогностических факторов. Ценность КПНТ заключается в том, что данное исследование позволяет оценить способность организма переносить физическую нагрузку и выявить причину нарушения к ней толерантности.

Методология

КПНТ может проводиться на беговой дорожке и при ВЭМ. Выбор методики определяется индивидуально. Дорожка позволяет осуществлять постоянно нарастающую нагрузку через комбинацию увеличения скорости и роста угла наклона поверхности. КПНТ, проводимый на тредмиле, имеет ряд преимуществ перед ВЭМ. Так, для многих лиц беговая дорожка является более привычной формой упражнений. Ходьба и бег требует вовлечения в работу всех мышц и приводит к большей нагрузке на все органы. Вследствие этого максимальное потребление O_2 на 5—10% выше на беговой дорожке, чем на ВЭМ [8]. Основным недостатком тредмил-теста является затруднение точного подсчета внешней нагрузки на человека при физическом усилии в связи с влиянием массы тела [9].

ВЭМ предпочтительней у лиц с нарушением походки или равновесия, при ожирении, ортопедических проблемах и при одновременном ультразвуковом исследовании сердца. Велоэргометр требует меньше пространства для проведения исследования, его стоимость ниже, а использование создает меньшее число артефактов при записи электрокардиограммы. При нарушении функций нижних конечностей можно использовать и ручную эргометрию [10].

Современные системы КПНТ позволяют анализировать газообмен в состоянии покоя, во время нагрузки, в период восстановления и измеряют следующие основные показатели в течение каждого дыхательного цикла: потребление O_2 , максимальное потребление O_2 , продукцию CO_2 , частоту респираторного обмена, максимальную аэробную производительность, минутную вентиляцию, время нагрузки и наступления анаэробного порога. Объединение этих данных с электрокардиографическими параметрами, частотой сердечных сокращений, результатами эхокардиографии и уровнем артериального давления дает много ценной диагностической информации, интерпретация которой помогает в лечении сложных сердечно-сосудистых и легочных заболеваний.

Новое в рекомендациях

Растущий объем доказательств в поддержку КПНТ ускорил выход многочисленных научных заявлений обществ и ассоциаций. В 2012 г. Европейская ассоциация сердечно-сосудистой профилактики и реа-

билитации (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)) и Американская ассоциация сердца (American Heart Association (AHA)) разработали совместный документ с первичным намерением рационализировать интерпретацию КПНТ и повысить его практическое применение [11]. Однако ввиду обилия исследований, посвященных КПНТ, и получения новых научных данных, целесообразным стал пересмотр ряда алгоритмов, который отображен в документе EACPR/AHA 2016 г. [12].

Алгоритмы 2012 г.,
НЕ ТРЕБУЮЩИЕ ПЕРЕСМОТРА

Тщательный анализ современных научных данных позволил авторам рекомендаций прийти к выводу, что алгоритмы проведения КПНТ, которые были рекомендованы в документе 2012 г. при функциональной оценке больных с сердечной недостаточностью (СН), гипертрофической кардиомиопатией, легочной артериальной гипертензией/вторичной легочной гипертензией, подозрением на ишемию миокарда и митохондриальную миопатию, пока не требуют пересмотра и рекомендованы к дальнейшему использованию.

Универсальный
лист отчетности 2012 г.
и пересмотренные алгоритмы

В рекомендациях 2016 г. был пересмотрен универсальный лист отчетности КПНТ (рисунок 1), в который был добавлен раздел оценивания взаимосвязи между кривой ДО и кривой максимальный поток-объем с целью определения возможного ограничения скорости выдоха.

Помимо этого, в рекомендациях 2016 г. были пересмотрены алгоритмы, касающиеся необъяснимой одышки, хронической обструктивной и интерстициальной болезни легких. Авторы отмечают, что все переменные алгоритмы 2012 г., остаются ключевыми для текущего документа и позволяют оценить кардиопульмональный ответ на аэробные упражнения. В пересмотренный алгоритм была добавлена кривая поток-объем (таблицы 1 и 2). Считается, что для больных с необъяснимой одышкой наличие или величина ограничения скорости выдоха объясняют легочной механизм ограничения физической нагрузки и возникновения аномальной симптоматики. Согласно данным исследований у пациентов с подтвержденным диагнозом хронической обструктивной или интерстициальной болезни легких в большинстве случаев также следует ожидать некоторое ограничение скорости выдоха. Таким образом, оценка кривой поток-объем во время выполнения нагрузки позволяет определить количественную величину ограничения скорости выдоха.

- Изменение процента прогнозируемого пикового потребления кислорода от зеленого до красного цветов указывает на ухудшение функционального состояния, независимо от механизма.
- Изменение наклона кривой зависимости минутной вентиляции легких от продукции углекислого газа от желтого к оранжевому и красному цветам, говорит о возрастании легочного давления, вызванном отдыхом или нагрузками.
- Прогрессия при пульсоксиметрии до красного цвета указывает на вентиляционно-перфузионный дисбаланс.
- Изменения в V_E/MVV , ОФВ₁, ПСВ и петле «поток-объем» до красного цвета указывают на легочной механизм нарушений; ухудшение ОФВ₁ и ПСВ во время первых минут теста указывают на бронхоспазм, индуцированный нагрузкой.

Exercise Modality: ☐ Treadmill ☐ Lower extremity ergometer

Exercise Protocol:

Peak $\dot{V}O_2$ (mlO ₂ ·kg ⁻¹ ·min ⁻¹): □□.□	Percent-Predicted Peak $\dot{V}O_2$ (%)* □□.□	$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ Slope†: □□.□
$\dot{V}O_{2at VT}$ (mlO ₂ ·kg ⁻¹ ·min ⁻¹): □□.□	Peak RER: □.□□	EOV‡ [] Yes [] No
VT as % Peak $\dot{V}O_2$: □□		
P _{ET} CO ₂ (mmHg): Resting: □□.□ Increase during ET: □.□	$\dot{V}E/\dot{V}O_2$ at peak ET: □□.□	$\Delta Q/\Delta \dot{V}O_2$ § □□.□
$\dot{V}E/MVV $: □.□□ PEF (L/min): Pre ET - □□.□ Post ET: □□.□ FEV ₁ (L/min): Pre ET - □□.□ Post ET: □□.□		

Flow Volume Loops: Compare Maximal Flow Volume Loop to Exercise Tidal Volume Loop

Normal ☐ or Expiratory Flow Limitation ☐

O₂ pulse trajectory#: ☐ Continual rise throughout ET ☐ Early and sustained plateau ☐ Decline

$\Delta \dot{V}O_2/\Delta W$ trajectory#: ☐ Continual rise throughout ET ☐ Early and sustained plateau ☐ Decline

Resting HR (beats/min): □□	Resting BP (mmHg): □□□/□□□	Resting Pulse Oximetry (%): □□
Peak HR (beats/min): □□□	Peak BP (mmHg): □□□/□□□	Peak Pulse Oximetry (%): □□
Percent of Age Predicted Maximal HR**: □□□	Maximal Workload [] Treadmill speed/grade: □□.□/□□.□ [] Cycle ergometer Watts: □□□	
HRR at 1 minute (beats): □□		

ECG Criteria [] No arrhythmias/Ectopy/ST segment changes [] Arrhythmias/Ectopy/ST segment changes: not exercise limiting [] Arrhythmias/Ectopy/ST segment changes: exercise limiting	ECG Description
--	-----------------

Subjective Symptoms (check box for primary termination criteria)
Fatigue [] Leg Fatigue [] Angina [] Dyspnea [] Other _____ Peak RPE _____

Additional Notes

Рисунок 1. Универсальный лист отчетности кардиопульмонального нагрузочного теста
Figure 1. Universal sheet cardiopulmonary stress test reports

Примечание: BP — кровяное давление, CPX — кардиопульмональный нагрузочный тест, ECG — электрокардиограмма, EOv — осцилляторная нагрузочная вентиляция, ET — нагрузочный тест, HR — частота сердечных сокращений, HRR — восстановление частоты сердечных сокращений, O₂ — кислород, P_{ET}CO₂ — конечно-экспираторная концентрация CO₂, PEF — пиковая скорость выдоха, $\Delta Q/\Delta \dot{V}O_2$ — отношение изменения сердечного выброса к изменению потребления кислорода, RER — отношение респираторного обмена, RPE — рейтинг воспринимаемой нагрузки, $\dot{V}E/MVV$ — отношение минутного объема дыхания к максимальной вентиляции легких, $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ — отношение минутного объема дыхания к продукции углекислого газа, $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ — отношение минутного объема дыхания к потреблению кислорода, $\dot{V}O_2$ — потребление кислорода, $\Delta \dot{V}O_2/\Delta W$ — отношение изменения потребления кислорода к изменению в Ваттах, VT — дыхательный объем.

Таблица 1. Диагностика уровней риска для пациентов с необъяснимой одышкой при физической нагрузке
Table 1. Diagnosis of risk levels for patients with unexplained dyspnea on exertion

Основные показатели КПНТ/Key indicators cardiopulmonary exercise testing			
Кривая V_E/V_{CO_2} / Curve V_E/V_{CO_2}	Прогнозируемый процент пикового V_{O_2} /Projected percentage of peak V_{O_2}	P_{ETCO_2}	V_E/MVV
Дыхательный класс 1 <30,0	≥ 100%	P_{ETCO_2} покоя 36-42 мм рт.ст. На 3- до 8- мм рт.ст. повышается при проведении НТ	≤ 0,80
Дыхательный класс 2 30,0-35,9	75%-99%		
Дыхательный класс 3 36,0-44,9	50%-74%	P_{ETCO_2} покоя <36 мм рт.ст.	> 0,80
Дыхательный класс 4 ≥45,0	< 50%	<3 мм рт.ст. повышается при проведении НТ	
Основные показатели ДНТ: Петля «поток-объем» и ОФВ ₁ , ПСВ/ Key indicators DET: Loop «flow-volume» and FEV ₁ , PEF			
exT _v : нормальная		exT _v : скорость выдоха снижена	
Нет изменений ОФВ ₁ и/или ПСВ до, во время или после проведения КПНТ		≥ 15% снижение ОФВ ₁ или ПСВ до, во время или после проведения КПНТ	
Стандартные показатели НТ/ Typical ET			
Гемодинамические/ Hemodynamic	ЭКГ/ ECG	Пульсоксиметрия/ Pulse oximetry	
Повышение САД во время проведения НТ: 10 мм рт.ст./3,5 -мл O ₂ x кг ⁻¹ x мин ⁻¹ увеличение V _{O₂}	Нет устойчивых аритмий, очагов эктопической активности и/или изменений сегмента ST во время или после проведения НТ	Нет изменений SpO ₂ от исходного	
Нет изменений САД или его падение во время выполнения НТ или Чрезмерное повышение САД во время выполнения НТ: ≥ 20 мм.рт.ст./3,5- мл O ₂ x кг-1 x мин-1 увеличение V _{O₂}	Изменения ритма, очаги эктопической активности и/или изменения сегмента ST во время или после проведения НТ: не привели к прекращению НТ Изменения ритма, очаги эктопической активности и/или изменения сегмента ST во время или после проведения НТ: привели к прекращению НТ	> 5%снижения SpO ₂ от исходного	

Примечание: НТ — нагрузочный тест, ДНТ — дыхательный нагрузочный тест, ОФВ₁ -объём форсированного выдоха за 1 секунду, ПСВ — пиковая скорость выдоха, КПНТ — кардиопульмональный нагрузочный тест, САД — систолическое артериальное давление, ЭКГ — электрокардиограмма, V_E/V_{CO_2} — отношение минутного объема дыхания к продукции углекислого газа, V_{O_2} — потребление кислорода; P_{ETCO_2} — конечно-экспираторная концентрация углекислого газа, V_E/MVV – отношение минутного объема дыхания к максимальной вентиляции легких, exT_v — нагрузочный дыхательный объем, SpO₂ — сатурация кислорода

- Гемодинамические и/или ЭКГ-изменения говорят о кардиоваскулярном механизме нарушений
 - Все показатели зеленого цвета: превосходный прогноз на следующие 1-4 года
 - Продолжить прежнюю тактику лечения, повторное проведение КПНТ через 4 года
 - Большинство показателей КПНТ и стандартных НТ в красном/оранжевом/желтом цветах указывают на худший прогноз
 - Все КПНТ показатели в красном цвете: риск основных неблагоприятных событий очень высокий на следующие 1-4 года
 - Снижение скорости выдоха во время проведения тестов указывает на слабость дыхательной мускулатуры и снижение ее функции
 - Большинство показателей КПНТ и стандартных НТ в красном/оранжевом/желтом цветах указывают на прогрессирование тяжести интерстициальной болезни легких
 - Если кривая V_E/V_{CO_2} и P_{ETCO_2} прогрессируют до красного цвета, возможно, имеет место вторичная легочная гипертензия
- Большинство показателей КПНТ и стандартных НТ в красном/оранжевом/желтом цветах указывают на необходимость рассмотрения более агрессивных методов лечения или хирургического вмешательства.

**Кардиопульмональное
нагрузочное тестирование
с целью оценки риска осложнений
в пери-/послеоперационном
периодах и долгосрочного прогноза**

Точная оценка индивидуального риска неблагоприятных исходов в пери-/послеоперационном периодах, а также определение долгосрочного прогноза после хирургического вмешательства представляют ценную информацию для врача. Данные литературы демонстрируют существенное прогностическое значение КПНТ перед проведением ряда хирургических процедур (коррекция аневризмы брюшного отдела аорты, радикальная цистэктомия, трансплантация печени, резекция

Таблица 2. Прогноз и определение группы риска для пациентов с хронической обструктивной и интерстициальной болезнью легких
Table 2. Forecast and risk assessment for patients with chronic obstructive pulmonary disease and interstitial

Основные показатели КППТ/Key indicators cardiopulmonary exercise testing			
Кривая V _E /V _{CO2} / Curve V _E /V _{CO2}	Пиковое V _{O2} / Peak V _{O2}	P _{ETCO2}	
Дыхательный класс 1 			

Примечание: КППТ — кардиопульмональный нагрузочный тест, НТ — нагрузочный тест, САД — систолическое артериальное давление, ЭКГ — электрокардиограмма, ЧСС — частота сердечных сокращений, V_E/V_{CO2} — отношение минутного объема дыхания к продукции углекислого газа, V_{O2} — потребление кислорода; P_{ETCO2} — конечно-экспираторная концентрация углекислого газа, exT_V —нагрузочный дыхательный объем.

легких и печени, бариатрическая и колоректальная хирургия).

Так, согласно рекомендациям Американской коллегии торакальных хирургов (American College of Chest Physicians) пациентам с раком легких, которым необходимо выполнение резекции органа, необходимо выполнение КППТ с целью оценки риска. Как известно, резекция легкого чаще всего производится у онкологических больных для лечения местной опухоли легочной ткани. Толерантность к нагрузке выступает важным предиктором периоперативной смертности и рекомендуется в качестве одного из возможных путей оценки физиологического резерва пациента. Значение пикового потребления O₂>15 мл/мин/кг свидетельствует об отсутствии дополнительного увеличения риска периоперативных осложнений относительно больных с минимальной степенью подобного риска [6]. В тоже время, значение пикового потребления O₂<10 мл/мин/кг ассоциировано с повышенным периоперативным риском долевой, субтотальной или тотальной резекции, что надо принимать во внимание при оценке пользы от оперативного вмешательства.

В рекомендации 2014 г. Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology (ACC))/АНА, касающихся периоперационной оценки сердечно-сосудистой системы и ведения пациентов, которым проводится некардиологическое хирургическое вмешательство, также описана необходимость выполнения КППТ с определением пикового потребления O₂ и отношения минутного ДО к продукции CO₂.

В таблице 3 представлен алгоритм КППТ для оценки предоперационного риска. Хотя расчет потребления O₂ и ДО не был утвержден в рекомендациях 2012 г. для каких-либо алгоритмов КППТ, существенное прогностическое значение этих параметров было подтверждено в работах, оценивающих предоперационный риск с помощью КППТ. Таким образом, в рекомендациях 2016 г. был включен расчет потребления O₂ и ДО в алгоритм дохирургической оценки риска. Авторы рекомендаций отмечают, что для оценки величины этих важных параметров необходимо заключение по крайней мере одного опытного рецензента, хотя предпочтительным считается заключение двух или трёх заслепленных специалистов. Следует отметить, что корректное определение потребления O₂ не всегда возможно, особенно у пациентов с СН.

Таблица 3. Предоперационная оценка
Table 3. Preoperative evaluation

Основные показатели КПНТ/Key indicators cardiopulmonary exercise testing		
Кривая V _E /V _{CO2} / Curve V _E /V _{CO2}	Пиковое V _{O2} / Peak V _{O2}	V _{O2} к ДО/ V _{O2} to breathing capacity
Дыхательный класс 1 <30,0	Класс по Веберу А > 20,0 мл O ₂ × кг ⁻¹ × мин ⁻¹	≥ 11,0 мл O ₂ × кг ⁻¹ × мин ⁻¹
Дыхательный класс 2 30,0-35,9	Класс по Веберу В 16,0-20,0 мл O ₂ × кг ⁻¹ × мин ⁻¹	
Дыхательный класс 3 36,0-44,9	Класс по Веберу С 10,0-15,9 мл O ₂ × кг ⁻¹ × мин ⁻¹	<11,0 мл O ₂ × кг ⁻¹ × мин ⁻¹
Дыхательный класс 4 ≥45,0	Класс по Веберу D < 10,0 мл O ₂ × кг ⁻¹ × мин ⁻¹	
Стандартные показатели НТ/ Typical NT		
Гемодинамические/ Hemodynamic	ЭКГ/ ECG	
Повышение САД во время выполнения НТ	Нет устойчивых аритмий, очагов эктопической активности и/или изменений сегмента ST во время или после проведения НТ	
Нет изменений САД во время выполнения НТ	Изменения ритма, очаги эктопической активности и/или изменения сегмента ST во время или после проведения НТ: не привели к прекращению НТ	
Падение САД во время выполнения НТ	Изменения ритма, очаги эктопической активности и/или изменения сегмента ST во время или после проведения НТ: привели к прекращению НТ	
Причина прекращения пациентом проведения НТ/ The reason for the patient discontinuing NT		
Мышечная слабость	Стенокардия или одышка	

Примечание: КПНТ — кардиопульмональный нагрузочный тест, НТ — нагрузочный тест, САД — систолическое артериальное давление, ЭКГ — электрокардиограмма, ДО — дыхательный объем, V_E/V_{CO_2} — отношение минутного объема дыхания к продукции углекислого газа, V_{O_2} — потребление кислорода.

В таких случаях необходимо удостовериться, что нагрузка пациента была достаточной (т.е. пик соотношение дыхательного обмена составил $\geq 1,00$).

- Все показатели зеленого цвета: превосходный прогноз и низкая вероятность пред- и послеоперационных осложнений
- Большинство показателей КПНТ и стандартных НТ в красном/оранжевом/желтом цветах свидетельствуют о худшем прогнозе и более высоком риске пред- и послеоперационных осложнений
 - Все показатели красного цвета: риск основных неблагоприятных событий или пред- и послеоперационных осложнений очень высокий
 - Долгосрочный прогноз неблагоприятный

Кардиопульмональное нагрузочное тестирование у пациентов с клапанной болезнью сердца

В последние годы появляется все больше данных о применении КПНТ у больных с врожденными и приобретенными пороками сердца. Однако, поскольку врожденные пороки представляют собой набор гетерогенных нарушений, то и результаты нагрузочного тестирования показывают значительную вариабельность. Общим моментом является снижение толерантности к нагрузке у таких больных, по сравнению с лицами без патологии. При этом степень снижения зависит от конкретного порока сердца, причем исследования показали, что толе-

рантность к нагрузке снижена даже у пациентов с отсутствием клинических симптомов заболевания, а их самооценка физического состояния является плохим предиктором нарушений толерантности к нагрузке по данным КПНТ. Как показали данные исследований, увеличение отношения минутного объема дыхания к продукции углекислого газа у больных с нецианотическим врожденным пороком связано с десятикратным увеличением риска смертельного исхода. В целом КПНТ позволяет получить дополнительную объективную информацию о нарушении толерантности к нагрузке и прогноза развития заболевания у таких больных.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology) и Европейской ассоциации кардио-торакальной хирургии (European Association for Cardio-Thoracic Surgery), появление симптомов или снижение артериального давления во время проведения нагрузочного теста у бессимптомных пациентов с тяжелым аортальным стенозом является показанием к замене клапана. В ряде работ было отмечено, что среди бессимптомных пациентов с тяжелым аортальным стенозом повышение наклона отношения минутного объема дыхания к продукции углекислого газа (V_E/V_{CO_2}) и снижение пикового потребления O_2 было зарегистрировано у больных, которые впоследствии подверглись замене аортального клапана. В другом исследовании повышение наклона V_E/V_{CO_2} явилось

Таблица 4. Клапанная болезнь сердца/дисфункция
Table 4. Valvular heart disease / dysfunction

Основные показатели КПНТ/Key indicators cardiopulmonary exercise testing		
Кривая V _E /V _{CO2} / Curve V _E /V _{CO2}	Пиковое V _{O2} / Peak V _{O2}	Прогнозируемый процент пикового V _{O2} / Projected percentage of peak V _{O2}
Дыхательный класс 1 		

Примечание: КПНТ — кардиопульмональный нагрузочный тест, НТ — нагрузочный тест, САД — систолическое артериальное давление, ЭКГ — электрокардиограмма, V_E/V_{CO2} — отношение минутного объема дыхания к продукции углекислого газа, V_{O2} — потребление кислорода.

предиктором декомпенсации СН или смертности у бессимптомных пациентов с тяжелым аортальным стенозом.

Повышение наклона V_E/V_{CO2} и снижение пикового потребления O₂ также наблюдается с пациентов с СН и сопутствующей митральной регургитацией, индуцированной физической нагрузкой. При этом после проведения хирургической коррекции не наблюдается незамедлительное повышение пикового потребления O₂, в то время как происходит значительное снижение наклона V_E/V_{CO2}.

В приложении 5 отображен алгоритм проведения КПНТ для пациентов с клапанной болезнью сердца. В заключении следует отметить, что дыхательная эффективность, выраженная по кривой V_E/V_{CO2} и пиковое потребление O₂, являются важными маркерами оценки тяжести и прогноза клапанной болезни сердца.

- Все показатели зеленого цвета: превосходный прогноз
- Большинство показателей КПНТ и стандартных НТ в красном/оранжевом/желтом цветах свидетельствуют о худшем прогнозе
- Большинство показателей КПНТ и стандартных НТ в красном/оранжевом/желтом цветах указывают на необходимость рассмотрения более агрессивных методов лечения или хирургического вмешательства.

КАРДИОПУЛЬМОНАЛЬНОЕ
НАГРУЗОЧНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ
У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

Проведение теста с физической нагрузкой является универсальным методом выявления процессов нарушения толерантности к интенсивной физической нагрузке, в частности у спортсменов, а также дает возможность оценить уровень физической работоспособности независимо от внешних факторов. С точки зрения физиологии мерой аэробной мощности и интегральным показателем состояния транспортной системы O₂ является максимальное его потребление. Аэробная работоспособность у спортсмена тем выше, чем выше уровень потребления O₂. Основной задачей организма во время интенсивной физической нагрузки является адекватное обеспечение тканей O₂. Максимальное потребление O₂ зависит от двух основных факторов: совершенства кислородтранспортной системы (соматического благополучия сердечно-сосудистой и респираторной систем) и способности скелетных мышц усваивать поступающий O₂. Таким образом, снижение максимального потребления O₂ может быть связано либо с низкими окислительными возможностями работающих мышц, либо с неблагополучием со стороны сердечно-сосудистой и легочной систем, а низкий уровень аэробной мощности может быть предиктором риска будущих нежелательных событий у практически здоровых лиц.

Кроме того, оценка физиологического ответа на аэробную нагрузку обеспечивает врача информацией о потенциальных нарушениях, которые, в случае обнаружения, могут быть скорректированы до того, как возникнет симптоматика заболевания. Следует отметить, что практически здоровым считается человек в состоянии отсутствия признаков манифестации патологического процесса. На самом деле, большинство американцев, которые были определены как практически здоровые, имели менее чем идеальное состояние сердечно-сосудистой системы в результате нездорового образа жизни (отсутствие физической активности, плохое питание, избыточный вес тела, курение) и плохое состояние других параметров (дислипидемия, артериальная гипертензия, гипергликемия).

На сегодняшний день нагрузочные тесты, включая КПНТ, не используются при обследовании практически здоровых лиц во время ежегодных медицинских

осмотров в больницах. Тем не менее, пройти данное обследование практически здоровое население может в оснащенных тренажерных залах или оздоровительных центрах. Становится очевидной необходимость проведения исследований, которые помогут определить клиническое значение нагрузочного тестирования в целом, и КПНТ в частности, в популяции практически здоровых лиц для разработки конкретных рекомендаций. В настоящее время определены нормативные показатели аэробной мощности, которые были получены из больших когорт в США и Европе, демонстрируя все более широкое признание этого параметра у этого контингента населения.

Эти данные послужили основанием для написания алгоритма проведения КПНТ у практических здоровых лиц (приложение 6), хотя авторы рекомендаций 2016 г. настаивают на проведении дополнительных исследований, которые помогут оценить значимость нагрузочного тестирования у этой категории лиц.

Таблица 5. Показания для практически здоровых лиц
Table 5. Indications for healthy individuals

Основные показатели КПНТ/Key indicators cardiopulmonary exercise testing		
Прогнозируемый процент пикового V _{o2} / Projected percentage of peak V _{o2}	Кривая V _E /V _{CO2} / Curve V _E /V _{CO2}	EOV
> 100%	Дыхательный класс I <30,0	не обнаружено
75-99%	Дыхательный класс II 30,0-35,9	
50%-74%	Дыхательный класс III 36,0-44,9	обнаружено
< 50%	Дыхательный класс IV ≥ 45,0	
Стандартные показатели НТ/ Typical NT		
Гемодинамические/ Hemodynamic	ЭКГ/ ECG	Восстановление ЧСС/ Recovery in heart rate
Повышение САД во время выполнения НТ: 40 мм.рт.ст./3,5 мл O ₂ x кг ⁻¹ x мин ⁻¹ увеличение Vo ₂ и неизменное/ незначительное повышенное ДАД	Нет устойчивых аритмий, очагов эктопической активности и/или изменений сегмента ST во время или после проведения НТ	> 12 ударов в 1-ю мин восстановления
Гипертензивная реакция: значительное повышение САД во время выполнения НТ: ≥ 20 мм.рт.ст./3,5 мл O ₂ x кг ⁻¹ x мин ⁻¹ увеличение Vo ₂ или повышение ДАД: не привели к прекращению НТ	Изменения ритма, очаги эктопической активности и/или изменения сегмента ST во время или после проведения НТ: привели к прекращению НТ	≤12 ударов в 1-ю мин восстановления
Гипертензивная реакция: значительное повышение САД во время выполнения НТ: >20 мм.рт.ст./3,5 мл O ₂ x кг ⁻¹ x мин ⁻¹ увеличение Vo ₂ или повышение ДАД: привели к прекращению НТ.	Изменения ритма, очаги эктопической активности и/или изменения сегмента ST во время или после проведения НТ: привели к прекращению НТ	
Гипотензивная реакция: неизменное или сниженное САД во время НТ: привели к прекращению НТ		
Причина прекращения пациентом проведения НТ/ The reason for the patient discontinuing NT		
Мышечная слабость		Стенокардия, одышка

Примечания: КПНТ — кардиопульмональный нагрузочный тест, НТ — нагрузочный тест, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, V_E/V_{CO2} — отношение минутного объема дыхания к продукции углекислого газа, V_{o2} — потребление кислорода, EOV- осциляторная нагрузочная вентиляция.

Согласно данным имеющихся исследований оценка вентиляторной эффективности дает представление о сердечно-легочном взаимодействии и функции и, при возникновении патологии, связана с более низкими уровнями аэробной мощности.

- Все показатели зеленого цвета: нормальная реакция и превосходный прогноз
- Большинство показателей КПНТ и стандартных НТ в красном/оранжевом/желтом цветах указывают на ненормальную реакцию на НТ
 - Отклоняющийся от нормы ответ на НТ указывает на возможную субклиническую патологию, увеличение риска инфекционных заболеваний и плохой прогноз
 - Необходимо исследовать механизмы отклоняющегося от нормы ответа

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЗНАЧЕНИЙ ПОТРЕБЛЕНИЯ КИСЛОРОДА И ДЫХАТЕЛЬНОГО ОБЪЕМА ДЛЯ ОЦЕНКИ ТОЛЕРАНТНОСТИ К АЭРОБНОЙ НАГРУЗКЕ И РАЗРАБОТКИ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ПРОГРАММ ТРЕНИРОВОК

Как показали результаты исследований, раннее начало реабилитационных программ среди больных сердечно-сосудистыми заболеваниями не только безопасно, но и эффективно в плане профилактики повторных госпитализаций. У пациентов ишемической болезнью сердца и неосложненным течением острого инфаркта миокарда включение в программу физической реабилитации возможно спустя сутки от начала события, а при осложненном его течении — сразу же после стабилизации их клинического состояния.

Всем пациентам до начала кардиореабилитации рекомендуется проведение КПНТ с определением пикового потребления O_2 и ДО. На основании этих данных, полученных во время нагрузочной пробы, рассчитывают оптимальную тренировочную нагрузку по методике, основанной на практических рекомендациях Американской коллегии спортивной медицины, согласно которым целевое потребление O_2 не должно превышать 50–60% от пикового его потребления. Так, если на фоне 12-недельной программы кардиореабилитации с использованием нагрузок умеренной интенсивности и частоты было отмечено достоверное увеличение пикового потребления O_2 , то это указывает не только на повышение тренированности пациента, но и на хороший прогноз [13].

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПЕРЕМЕННЫЕ КАРДИОПУЛЬМОНАЛЬНОГО НАГРУЗОЧНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ, ДЕМОНСТРИРУЮЩИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНУЮ ЗНАЧИМОСТЬ

Изучая различные источники литературы, авторы рекомендаций пришли к выводу, что некоторые переменные КПНТ имеют потенциальную значимость, однако в настоящее время не включены в алго-

ритмы ввиду нескольких причин: отсутствие четких пороговых значений и ограниченная доказательная база. Тем не менее, они считают, что эти переменные заслуживают некоторого обсуждения.

Показатель эффективности потребления кислорода (OUES, oxygen uptake efficiency slope) характеризует эффективность вентиляции легких: возможность наибольшего усвоения O_2 в единицу объема их вентиляции. OUES рассчитывается с помощью функции slope как отношение пикового потребления O_2 к десятичному логарифму вентиляции легких до уровня анаэробного порога или точки респираторной компенсации. Установлено, что у пациентов с СН наблюдалось статистически значимое снижение OUES по сравнению с контрольной группой здоровых лиц. При этом значения OUES уменьшались в соответствии с тяжестью СН.

Дыхательная мощность (EVP, Exercise Ventilatory Power) представляет собой мощный прогностический маркер, который сочетает гемодинамические и респираторные нарушения, возникающие во время нагрузки. Этот респираторный индекс определяют как отношение между пиковым систолическим артериальным давлением и V_E/V_{CO_2} . Результаты исследований показали, что EVP отражает тяжесть СН: снижение этого параметра особенно показательно для нарушения функции правых отделов сердца.

Сердечная мощность является продуктом пикового потребления O_2 и систолического артериального давления. Имеются убедительные данные, указывающие на то, что у больных с СН низкая сердечная мощность ассоциируется с неблагоприятным исходом.

НЕИНВАЗИВНАЯ ОЦЕНКА СЕРДЕЧНОГО ВЫБРОСА

На сегодняшний день существует несколько методик измерения СВ, включая инвазивные и неинвазивные. Так, метод артериальной термодилуции основан на анализе изменений температуры артериальной крови. Индикатор (охлажденный изотонический раствор) вводят в центральный венозный катетер, а кривую терморазведения регистрируют с помощью термодилуционного катетера, введенного в бедренную или плечевую артерию. После измерения СВ методом артериальной термодилуции полученные данные ударного выброса принимают за базовый уровень. В дальнейшем значения СВ вычисляют исходя из результатов математической обработки кривой артериального давления.

Эталонным методом неинвазивного измерения СВ является метод Фика, который включает определение артериовенозной разницы по O_2 и измерение его потребления. Чтобы у лиц разного веса и роста

получить сопоставимые данные, СВ делят на площадь поверхности тела. Полученный показатель называется сердечным индексом.

В последние годы с целью измерения СВ активно используется торакальный биоимпеданс. Данный метод основан на измерении циклических изменений биоимпеданса (электрического сопротивления) грудной клетки в момент систолы и диастолы.

Несмотря на то, что метод Фика и метод термодилюции в настоящее время остаются золотыми стандартами измерения СВ, с этой целью возможно использование и некоторых параметров КПНТ (таких как пиковое потребление O_2). Результаты недавно проведенных исследований позволяют предположить, что неинвазивное определение сердечного индекса дополняет показатели вентиляторной неэффективности и потребления O_2 . Сочетание этих маркеров является мощным инструментом для стратификации риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КПНТ дает клиницистам значительный объем дополнительной информации по сравнению с обычными исследованиями, которая при правильном применении и интерпретации позволяет улучшить качество ведения больных сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями. Специальный подбор протокола исследования с постепенным или быстрым увеличением нагрузки для каждого конкретного случая является необходимым элементом правильного применения КПНТ в практике. Следует отметить, что в последнее время значимую диагностическую и прогностическую ценность приобретают дополнительные параметры КПНТ, такие как показатель эффективности потребления O_2 , дыхательной и сердечной мощности. На сегодняшний день появился целый ряд новых показаний к проведению КПНТ, включающих в себя врожденные пороки сердца, предоперационную оценку при операциях на легких, легочную гипертензию и др., а для выявления дополнительной диагностической и прогностической значимости КПНТ необходимо проведение дальнейших исследований.



Список литературы/References:

1. Саидова М.А. Стресс-эхокардиография с добутамином: возможности клинического применения в кардиологической практике. РФК 2009; 4: 73-79
Saidova M.A. Dobutamine stress-echocardiography: possibility of clinical usage in cardiology practice. Rational Pharmacother Card 2009; 4: 73-79 [in Russian].
2. Mahler D.A., Horowitz M.B. Clinical evaluation of exertional dyspnea. Clin Chest Med. 1994; 15(2): 259-69.
3. Maeder M.T. Cardiopulmonary exercise testing for the evaluation of unexplained dyspnea. Ther Umsch. 2009; 66(9): 665-9.
4. Datta D., Normandin E., ZuWallack R. Cardiopulmonary exercise testing in the assessment of exertional dyspnea. Ann. Thorac. Med. 2015; 10(2): 77-86.
5. Myers J., Arena R., Cahalin L.P., et al. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. Curr. Probl. Cardiol. 2015; 40(8): 322-72.
6. Кербиков О.Б., Аверьянов А.В., Борская Е.Н. и др. Кардиопульмональное нагрузочное тестирование в клинической практике. Клиническая практика 2012; 2: 58-70
Kerbikov O., Averyanov A., Borskaya E. et al. Cardiopulmonary exercise testing in clinical practice. Clinicalpractice 2012; 2: 58-70 [in Russian].
7. Постникова Л.Б., Доровской И.А., Костров В.А. и др. Возможности кардиопульмонального нагрузочного тестирования в оценке физической работоспособности и функционального состояния дыхательной системы у здоровых лиц. Вестник современной клинической медицины 2015; 1(8): 35-42
Postnikova L.B., Dorovskoy I.A., Kostrov V.A. et al. A capability of cardiopulmonary exercise testing in the assessment of physical health and functional condition of respiratory system in healthy persons. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny 2015; 1(8): 35-42 [in Russian].
8. Mathur R.S., Revill S.M., Vara D.D. et al. Comparison of peak oxygen consumption during cycle and treadmill exercise in severe chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 1995; 50(8): 829-833.
9. Hills A.P., Mokhtar N., Byrne N.M. Assessment of Physical Activity and Energy Expenditure: An Overview of Objective Measures. Frontiers in Nutrition. 2014; 1:5.
10. Jacobs K.A., Burns P., Kressler J., Nash M.S. Heavy reliance on carbohydrate across a wide range of exercise intensities during voluntary arm ergometry in persons with paraplegia. The Journal of Spinal Cord Medicine 2013; 36(5): 427-435.
11. Guazzi M., Adams V., Conraads V. et al. EACPR/AHA scientific statement: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. Circulation 2012; 126: 2261-2274.
12. Guazzi M., Arena R., Halle M. et al. 2016 Focused Update: Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. Circulation 2016; 133: e694-e711.
13. Корецкий С.Н., Шабалкин Б.В., Жбанов И.В. и др. Оценка эффективности физических тренировок у пациентов среднего и высокого риска после аорто-коронарного шунтирования с помощью эргоспирометрии. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2009; 6: 12-15
Koretskiy S.N., Shabalkin B.V., Zhanov I.V. et al. Evaluation of the effectiveness of physical exercise in middle and high-risk patients after coronary artery bypass grafting using ergospirometry. Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya 2009; 6: 12-15 [in Russian].
14. Мустафина М.Х., Черняк А.В. Кардиореспираторный нагрузочный тест. Практическая пульмонология 2013; 3: 56-62
Mustafina M.Kh., Chernyak A.V. Cardiopulmonary exercise test. Prakticheskaya pulmonologiya 2013; 3: 56-62 [in Russian].

*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 01.09.2016 г.

Т.Я. Чернобровкина*¹, В.В. Никифоров¹, Я.Д. Янковская¹,
С.В. Бурова¹, Е.В. Кардонова², О.А. Сафонова²

¹ — ФГБОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И. Пирогова», кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета, Москва, Россия

² — ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 ДЗМ», Москва, Россия

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ЖЕЛТУШНЫМ СИНДРОМОМ В ПРАКТИКЕ ИНФЕКЦИОНИСТА

T.Ya. Chernobrovkina*¹, V.V. Nikiforov¹, Ya.D. Yankovskaya¹,
S.V. Burova¹, E.V. Kardonova², O.A. Saphonova²

¹ — Federal State budget institution of higher education «Pirogov Russian National Research Medical University», Department of Infectious Diseases and Epidemiology (general medicine faculty), Moscow, Russia

² — Infectious Clinical Hospital № 1 of the Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russia

DIAGNOSTIC SIGNIFICATION OF ICTERIC IN INFECTIOUS DISEASES

Резюме

Дифференциальный диагноз инфекционных заболеваний для врачей общей практики всегда представляет сложный процесс. Спектр нозологических форм, при которых возможно развитие желтухи, необычайно широк. Врач, прежде всего, должен исключить или подтвердить инфекционную природу желтухи, что продиктовано, в первую очередь эпидемиологическими правилами. В настоящем сообщении представлена клинико-эпидемиологическая характеристика основных заболеваний с желтушным синдромом. Проведен анализ частоты встречаемости инфекционной патологии с синдромом желтухи, по данным 18 отделения инфекционной клинической больницы № 1 г. Москвы за 2014-2015 годы.

Ключевые слова: вирусные гепатиты, желтуха, ранняя диагностика, инфекционные болезни с желтушным синдромом.

Abstract

The differential diagnosis of infectious diseases for general practitioners is always a difficult process. The spectrum of clinical entities when jaundice may develop is unusually wide. First of all doctor must exclude or confirm infectious nature of the jaundice, which is dictated primarily by epidemiological rules. This report contains clinical and epidemiological characteristics of key diseases causing jaundice syndrome. Authors conducted analysis based on the data of the 18th department of the Moscow Infectious Hospital № 1 for the years 2014-2015 and revealed how common infectious diseases causing jaundice syndrome are.

Key words: viral hepatitis, icterus, early diagnosis, infectious disease with icteric syndrome.

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-1-15-22

ВГ — вирусный гепатит, ГА — гепатит А, ГВ — гепатит В, ЦМВ — цитомегаловирус

Введение

Инфекционные болезни широко распространены среди населения. Специалисты различных областей медицины (гастроэнтерологи, терапевты, гинекологи) постоянно сталкиваются с инфекционной патологией. К сожалению, до сих пор относительный

дефицит врачей инфекционистов по сравнению с врачами общей терапевтической практики приводит к промедлению получения пациентами грамотной и своевременной консультации и помощи. Таким образом, первичный диагноз заболевания, сопровождающегося желтухой, довольно часто оказывается в руках многих специалистов, и вероятнее

*Контакты/Contacts. E-mail: tanyura541@mail.ru

всего — у терапевтов. Ранняя диагностика, целенаправленная госпитализация, своевременная терапия имеют наибольшее значение, как для самого пациента, страдающего инфекционным заболеванием, так и для его окружения (контактных лиц). Известно, что распознавание инфекционного заболевания для большинства врачей представляет собой сложный диагностический процесс. Наиболее важным в диагностике инфекционных болезней является детальный сбор эпидемиологического анамнеза в пределах инкубационного периода предполагаемой инфекции, начального периода и выявления патогномоничных симптомов. Инфекционные болезни характеризуются определенными клинико-эпидемиологическими особенностями, которые должны быть известны врачам общей практики.

Целью настоящего сообщения является описание основных принципов и алгоритма ранней дифференциальной диагностики основных заболеваний, протекающих с желтушным синдромом, в практике врача инфекциониста.

В структуре инфекционных болезней преобладают вирусные инфекции, прежде всего респираторные,

Таблица 1. Показатели инфекционной заболеваемости по РФ за 2015 г. на 100 тыс. населения.
Table 1. Indicators of infectious diseases in the Russian Federation for 2015 by 100 thousand population.

п/п s/n	Нозоформа/ Nosological form	Показатель/ The value
1	ОИВДП/OIVDP	20657
2	Ветряная оспа/Varicella	562
3	ОКИ установленной этиологии/ Acute intestinal infection	168
4	ХГС/Chronic hepatitis C	38
5	Грипп/Flu	34
6	Сальмонеллезная инфекция/ Salmonella infection	25
7	ХГВ/Chronic hepatitis B	10
8	Шигеллез/Shigellosis	6,8
9	ГЛПС/HFRS	6,3
10	Энтеровирусная инфекция/ Enterovirus infection	5,3
11	Клещевой боррелиоз/Lyme borreliosis	5
12	Коклюш и ГА/ Whooping cough and hepatitis A	по 4,4
13	ОГС/Acute hepatitis C	1,4
14	ОГВ/Acute hepatitis B	1,1

Примечание* ОИВДП — острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации; ОКИ — острые кишечные инфекции; ХГС — хронический гепатит С; ХГВ — хронический гепатит В; ГЛПС — геморрагическая лихорадка с почечным синдромом; ГА — гепатит А; ОГС — острый гепатит С; ОГВ — острый гепатит В.
Note* OIVDP — acute infection of upper Airways of multiple and unspecified localization; АИ — acute intestinal infection; HCV — chronic hepatitis C; HBV — chronic hepatitis B; HFRS — hemorrhagic fever with renal syndrome; HAV — hepatitis A; HCV — acute hepatitis C; HBV — acute hepatitis B.

включая грипп, ветряную оспу. Широко распространены кишечные инфекции вирусной и бактериальной этиологии, а также вирусные гепатиты (ВГ) [2, 5, 8]. Показатели инфекционной заболеваемости по РФ за 2015 г. в порядке убывания, представлены в таблице 1.

Желтуха — яркий клинический признак, который замечают сам пациент, люди, окружающие его, и врачи. Желтуха может проявляться изменением цвета кожи и слизистых оболочек (склеры, уздечка языка, небо), физиологических отпавлений. Желтушное окрашивание кожи, слизистых оболочек может быть связано не только с поражением печени. Различают желтухи истинные, в основе которых лежит гипербилирубинемия, и псевдожелтухи, имеющие разные причины.

При истинной желтухе, связанной с гипербилирубинемией желтушное окрашивание кожи и слизистых оболочек становится заметным при определении в сыворотке крови пациента превышении нормального уровня билирубина в 2 раза [4, 6]. При констатации желтухи у пациента, необходимо использовать дневное естественное освещение, сравнивать цвет кожи больного с цветом кожи здорового человека, осматривать не только кожные, но и слизистые оболочки, обращать внимание на внепеченочные поражения (телеангиоэктазии, варикозно-расширенные вены на животе и грудной клетке, пальмарную эритему, отеки, артралгии, экзантемы, анемию и т.д.) и осматривать цвет физиологических отпавлений [5, 6].

При псевдожелтухе желтушная кожа под светом синей лампы приобретает зеленоватый оттенок [4, 6].

Своеобразный желто-оранжевый оттенок кожи отмечается при избыточном употреблении пациентами каротинсодержащих продуктов (морковь, манго, шпинат, апельсин) или у пациентов при поражении печени с нарушением метаболизма каротина. В таком случае, более выраженная желтоватая окраска кожи отмечается в области стоп, ладоней и суставов. Общее самочувствие человека при этом не страдает и печень не увеличивается [3].

Кроме того, псевдожелтуха, вызванная гиперкаротинемией, наблюдается у больных гипотиреозом. Помимо желтушного (персикового) оттенка кожи у этих пациентов можно выявить другие симптомы данного заболевания, такие как сонливость, заторможенность, гипотермия, зябкость, ломкость и выпадение волос, периорбитальный отек (микседематозный отек), снижение аппетита, склонность к запорам и т.д. [2, 3].

Псевдожелтуха наблюдается у пациентов, принимающих акрихин для лечения малярии, некоторых

гельминтозов, кожного лейшманиоза. В процессе метаболизма акрихина в организме человека образуется вещество, окрашивающее кожу в желтый оттенок.

Таким образом, тщательно собранный у пациента пищевой и лекарственный анамнез, отсутствие у него эпидемиологического анамнеза, позволяющего предположить возможный источник заражения, отсутствие цикличности течения болезни (смены периодов, характерных для инфекционного заболевания), отсутствие других симптомов инфекционного заболевания (температура, сыпь, артралгия, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия и т.д.), отсутствие желтушной окраски слизистых оболочек и изменения окраски физиологических отпавлений (ахолия стула), позволяет врачу уже на догоспитальном этапе провести дифференциальный диагноз и исключить псевдожелтуху.

Желтухи, обусловленные гипербилирубинемией, в зависимости от причин делятся на надпеченочные, печеночные и подпеченочные. Алгоритм дифференциальной диагностики желтух в клинической практике требует, прежде всего, установления типа желтухи и, в первую очередь, исключения заболеваний, протекающих с над- и подпеченочной желтухой. Далее проводится дифференциальный диагноз в группе печеночных желтух, в частности, с вирусными гепатитами, с желтушными формами других инфекционных болезней, алкогольным и лекарственным гепатитами [5].

Надпеченочные желтухи

Основной причиной надпеченочной желтухи являются гемолитические анемии, наследственные и приобретенные. Кроме того, она может развиваться при болезнях, связанных с неэффективным эритропозом, с возникновением дополнительных источников продукции билирубина (гемопротеинов) и недостаточностью транспортной системы — билирубин-альбуминового комплекса.

Больные с гемолитическими желтухами в инфекционные стационары поступают редко. Гемолитические желтухи неинфекционного генеза имеют ряд общих признаков, позволяющих легко отличить их от других видов желтух. К таким признакам относятся: отсутствие эпидемиологического анамнеза, отсутствие продромального (преджелтушного) периода, отсутствие интоксикационного синдрома (лихорадка), отсутствие боли в правом подреберье, слабо выраженная желтуха на фоне бледности кожных покровов (лимонная), другие проявления анемии (слабость, головокружение), увеличение селезенки при длительном течении болезни, отсутствие кожного зуда, отсутствие ахолического кала [3, 7].

Небольшая часть случаев надпеченочных желтух обусловлена разрушением клеток эритропоэтического ряда вследствие дефицита витамина В12 и фолиевой кислоты. Это может наблюдаться при различных болезнях органов пищеварения с синдромом нарушенного всасывания и с синдромом недостаточного пищеварения. При некоторых гельминтозах ведущим механизмом желтухи является дефицит антианемических факторов, поэтому при дифференциальной диагностике помимо клинических признаков В12-дефицитной анемии, диспептического синдрома необходимо учитывать характерный пищевой и профессиональный эпиданамнез (рыбак, работник водного транспорта, употребление в пищу зараженной, недостаточно термически обработанной рыбы и икры) [5].

Гемолитическая желтуха может развиваться при малярии и заподозрить ее возможно по характерной клинической картине: чередование малярийного приступа (быстрое повышение температуры до 39-40°C, с потрясающим ознобом, сменяющимся жаром и обильным потоотделением при критическом падении температуры) с периодами апиреksии или так называемая цикличность лихорадки. По мере развития болезни увеличиваются печень и селезенка. Кожа приобретает бледный, субиктеричный оттенок. Важными критериями диагноза являются указания о пребывании пациента в зарубежных странах и некоторых районах нашей страны, неблагоприятных по малярии, в течение последних 3-х лет, а также наличие сходных состояний среди окружающих.

Подпеченочные желтухи

Больные с подпеченочной желтухой поступают в инфекционные стационары достаточно часто. Ошибочная диагностика инфекционных желтух у больных с хирургической патологией может привести к неблагоприятному прогнозу и исходу болезни и нарушению эпидемиологических мероприятий.

Подпеченочные желтухи обычно вызываются обструкцией желчевыводящих путей и традиционно подразделяются на опухолевые и калькулезные. К обструкциям могут приводить также стеноз общего протока, панкреатит и холецистит. Необходимо помнить, что обструкция желчевыводящих путей может осложняться воспалением (инфекцией), тогда пациенты предъявляют дополнительные жалобы на лихорадку.

Диагностически ориентировочными признаками опухолевых желтух можно считать: преимущественно пожилой возраст пациента (факультативный признак); общие проявления раковой болезни (анорексия, похудание, склонность к анемизации, увеличение СОЭ); нередко серо-землистый оттенок желтухи;

нередкое повышение температуры на фоне желтухи; отсутствие цикличности течения болезни; длительную стабильную ахолию и холурию; раннее появление зуда (до желтухи) с наличием на коже следов расчесов; нередко — тупые боли в верхних отделах живота; гепатомегалию с плотной консистенцией печени, иногда бугристой поверхностью; отсутствие увеличения селезенки; симптом Курвуазье (увеличенный желчный пузырь при пальпации) [5, 6].

Опорно-диагностическими признаками калькулезных желтух можно считать: отсутствие характерного для гепатитов преджелтушного периода; наличие в анамнезе жизни приступов печеночной колики; указание на низкую толерантность к жирной и жареной пище; появление желтухи после очередного болевого приступа с повышением температуры, ознобом, рвотой; выраженная болезненность при пальпации правого подреберья; отсутствие увеличения селезенки; симптом Ортнера (болезненность при поколачивании по правой реберной дуге).

В любом вызывающем подозрении случае внепеченочная обструкция с желтухой у больного должна подтверждаться дополнительными методами обследования, например, применением ультразвуковой диагностики, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, холангиографии, ангиографии [4, 7]. Эти методы также позволяют выявить внутрипеченочный холестаз, связанный с первичными и метастатическими злокачественными опухолями, кистами, в том числе паразитарными, а также другими опухолями печени и абсцессами.

Печеночные желтухи

Самыми сложными для дифференциальной диагностики у врачей являются печеночные желтухи, так

как повышение билирубина при этом типе желтух может быть связано как с недостаточностью захвата билирубина печеночной клеткой, так и с нарушением конъюгации билирубина с глюкуроновой кислотой и нарушением экскреции билирубина из гепатоцитов в желчные каналы. Печеночные желтухи представлены большим количеством нозологических форм и прежде всего — вирусными гепатитами и желтушными формами инфекционных болезней (инфекционного мононуклеоза, лептоспироза, псевдотуберкулеза). Неспецифический гепатит и желтуха могут развиваться при герпетической, цитомегаловирусной, энтеровирусной и аденовирусной инфекциях, при желтой лихорадке и протозойных инфекциях (токсоплазмоз, описторхоз, фасциолез) [4, 4]. Печеночный тип желтухи развивается и при поражении печени неинфекционной этиологии — это желтухи беременных, пигментные гепатозы, токсические гепатиты. Также следует учитывать развитие печеночно-клеточных желтух при различных хронических заболеваниях печени (хронические гепатиты, циррозы печени) [4, 7]. В любом случае в основе раннего (догоспитального) дифференциального диагноза печеночных желтух также лежит тщательный сбор эпидемиологического анамнеза, выявление клинических симптомов (синдромов), характерных для инфекционного заболевания и исключение, в первую очередь, среди них всех видов вирусных гепатитов (А, В, С, D и E).

Одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний, сопровождающихся увеличением печени и развитием печеночной желтухи, является вирусный гепатит (ВГ). Анализируя этиологическую структуру заболеваемости ВГ населения г. Москвы за последние годы, среди острых вирусных гепатитов традиционно преобладает гепатит А с фекально-оральным механизмом заражения (таблица 2).

Таблица 2. Сведения о заболеваемости ВГ населения города Москвы по данным Роспотребнадзора за 2014-2015 гг.
Table 2. Information on the diseases of viral hepatitis in the population of Moscow for 2014-2015

п/п	Нозоформа/ Diseases	2015 г.	2014 г.	2015 г.	2014 г.	Темп прироста/ Rate of increase
		Всего/All	Всего/All	на 100 т. населен./ 100 thous. population	на 100 т. населен./ 100 thous. population	
1	Острые гепатиты/Acute hepatitis	683	1300	5,67	10,94	-48,0%
2	из них: ГА/of them: HAV	264	775	2,19	6,5	- в 3,0 р.
3	ОГВ/Acute HBV	220	282	1,83	2,37	-22,8%
4	ОГС/Acute HCV	174	209	1,44	1,75	-17,7%
5	ХВГ/Chronic hepatitis	11391	8907	94,58	74,74	+26,5%
6	ХГВ/Chronic HBV	1786	1470	14,83	12,33	+20,3%
7	ХГС/Chronic HCV	9560	7382	79,38	61,94	+28,2%
8	Носительство вируса ГВ/Carriers of HBV	3670	4642	30,47	38,95	-21,8%

Примечание* ГА — гепатит А; ОГВ — острый гепатит В; ОГС — острый гепатит С; ХВГ — хронические вирусные гепатиты; ХГВ — хронический гепатит В; ХГС — хронический гепатит С.
Note* HAV — hepatitis A; acute HBV — acute hepatitis B; acute HCV — acute hepatitis; CVH — chronic viral hepatitis; Chronic HBV — chronic hepatitis B; Chronic HCV — chronic hepatitis C.

Среди впервые установленных хронических вирусных гепатитов достоверно преобладает удельный вес хронического гепатита С, что соответствует данным литературы. Также отмечается рост заболеваемости хроническими гепатитами В и С в 2015 г. по сравнению с 2014 г., на 20,3 и 28,2%, соответственно. Все это подтверждает актуальность изучения желтушно-го синдрома при ВГ.

Для исключения ГА врачи должны учитывать преобладание детского и молодого возраста в структуре заболеваемости; преимущественную осенне-зимнюю сезонность; характерный эпиданамнез с групповой заболеваемостью (случаи гепатита в семье, школе, саду, на работе; профессиональную занятость пациента: слесарь-сантехник, торговец овощами и фруктами и другие причины, дающие возможность реализации фекально-оральному механизму инфекции); инкубационный период болезни от 7 до 50 дней; острое начало болезни с повышения температуры до 38-39°C, минимальный катаральный синдром, диспепсические проявления; гепатоспленомегалию; отсутствие ухудшения состояния больного при появлении желтухи, крайне редкое развитие тяжелых форм болезни и отсутствие хронизации процесса [1, 4, 5].

Критериями острого ГВ являются: преимущественная заболеваемость взрослого населения, длительный преджелтушный период (постепенное начало заболевания с астеновегетативным и артралгическим синдромами); парентеральный эпиданамнез (беспорядочные незащищенные половые связи, операции, различные медицинские и немедицинские повреждения кожи и слизистых в течение 1-6 месяцев); ухудшение самочувствия больного при появлении желтухи; возможность хронизации процесса и развития тяжелого течения с печеночной комой.

При подозрении на хронический гепатит В необходимо учитывать отдаленный парентеральный анамнез (свыше 6 мес.), указания пациента на перенесенный в прошлом гепатит или желтуху, эпизоды ухудшения самочувствия со снижением работоспособности, потемнением мочи и посветлением кала, увеличение печени плотной консистенции и увеличение селезенки, наличие геморрагий и внепеченочных знаков.

Желтушные формы инфекционного мононуклеоза составляют 10% от всех случаев этого заболевания и чаще всего требуют дифференцировки с гепатитом А [3]. Заподозрить эту инфекцию достаточно просто, так как клинические проявления желтухи возникают на фоне основных признаков заболевания: интоксикационного синдрома, катарального синдрома с явлениями ангины, генерализованной лимфаденопатии (главным образом шейных групп лимфоузлов).

Принципиально важной задачей является ранняя дифференциальная диагностика желтушных форм вирусных гепатитов и лептоспироза, так как несвоевременное выявление лептоспироза способствует развитию почечно-печеночной недостаточности, массивному геморрагическому синдрому и менингоэнцефалиту [2, 6]. Для желтушной формы лептоспироза характерна настолько яркая клиническая картина, которая не вызывает значительные затруднения в распознавании ее. Лептоспироз всегда начинается остро, с высокой лихорадки, сопровождающейся сильными головными и мышечными болями. Причем миалгии (боли в мышцах шеи, поясницы, икроножных мышц), достигают такой силы и значимости, что считаются патогномоничными для этого заболевания. Желтуха при лептоспирозе появляется, как правило, с 5-7-го дня болезни, достаточно яркая и может сопровождаться кожным зудом [2, 8]. С 3-го дня болезни возможно появление экзантем и различных проявлений (признаков) геморрагического синдрома. Но самым важным является поражение почек со всеми клиническими проявлениями прогрессирующей острой почечной недостаточности. Нельзя проигнорировать и характерный эпиданамнез (купание и использование для бытовых нужд воды из открытых водоемов; при рыбной ловле; во время сельскохозяйственных работ на заболоченных почвах; при уходе за больными животными; наличие в доме мышей, собак) в пределах инкубационного периода, для ранней диагностики желтушной формы лептоспироза [5].

В дифференциальном диагнозе вирусного и токсического гепатитов большое значение имеют сведения пациента о контактах с гепатотоксичными ядами. Для этого врачу необходимо тщательно расспросить больного о характере работы пациента, употреблении лекарственных препаратов и алкоголя (этанолсодержащих продуктов).

Чаще всего лекарственные гепатиты вызывают туберкулостатические препараты, аминазин, антидепрессанты, цитотоксические средства, некоторые гормональные и антибактериальные препараты. Всем известно, что развитию лекарственного гепатита способствует полипрагмазия, длительность приема, повышенная дозировка препаратов, а также заболевания печени в анамнезе.

Ориентировочными признаками лекарственного гепатита, кроме тщательно собранного лекарственного анамнеза, можно считать наличие других проявлений лекарственной аллергии (сыпь, зуд, стоматит, артралгия, лихорадка), сведения о плохой переносимости этих препаратов в прошлом и длительной (затяжной, не интенсивной) желтухи при долгом применении лекарственных препаратов.

Алкогольное поражение печени заслуживает отдельного рассмотрения, поскольку врачам первого звена нередко приходится решать задачу дифференциального диагноза между вирусным и алкогольным гепатитами. По данным ВОЗ, до 40% населения систематически употребляют алкоголь. Выделяют три формы алкогольного поражения печени, которые представляют собой стадии алкогольной болезни печени. Это жировая дистрофия печени, алкогольный гепатит (острый и хронический) и цирроз печени [4]. В наркологической практике существует комплекс клинико-лабораторных исследований, позволяющий разграничить эти стадии между собой. Для врача общей практики вероятными клиническими признаками алкогольного гепатита можно считать: алкогольный анамнез (отдаленный, ближайший); наличие температуры в период желтухи; жалобы на тошноту, рвоту и тяжесть в правом подреберье в фазу желтухи; анорексию (отвращение к пище) до появления желтухи и нередко снижение массы тела с расстройством стула.

Пигментные гепатозы — это заболевания, связанные с наследственными нарушениями обмена билирубина проявляющиеся перемежающейся желтухой без выраженных изменений функций печени. К ним относят синдромы Жильбера, Криглера-На-

яра, Дабина-Джонсона и Ротора. Всем известны трудности разграничения пигментных гепатозов с другими заболеваниями печени и о возможности постановки достоверного диагноза только с использованием специальных методов исследования: бромсульфалеиновой пробы, холецистографии, биопсии печени и генетических исследований [4].

Материалы и методы

Для оценки качества диагностики инфекционной патологии, с желтушным синдромом, за 2014-2015 гг. были проанализированы годовые отчеты лечебной работы заведующей 18 гепатологического отделения ИКБ № 1 г. Москвы Сафоновой О.А. Оценивалась частота подтверждения (верификации) диагноза вирусного гепатита, сравнивался процент встречаемости неинфекционных желтух.

Результаты и обсуждения

В 2014-2015 гг. с подозрением на вирусный гепатит в 18 отделение было госпитализировано 1 459 и 1 559 пациентов с проявлениями желтухи, соответственно (таблица 3). Вирусная этиология гепатита подтверждалась серологическими маркерами:

Таблица 3. Диагнозы, установленные в 18 гепатологическом отделении ИКБ № 1 пациентам с желтухой.
Table 3. The diagnoses of 18 Department of infectious diseases hospital No. 1, patients with jaundice (icterus).

п/п n	Диагноз/ Diagnoses	2014 г.		2015 г.	
		Количество пациентов/ All patients	% от общего числа/ Percent	Количество пациентов/ All patients	% от общего числа/ Percent
1	Гепатит А/HAV	132	9,04	75	4,8
2	Острый гепатит В/Acute HBV	57	3,9	89	5,7
3	Острый гепатит С/Acute HCV	55	3,7	78	5,0
4	Гепатит Е/HEV	2	0,1	1	0,06
5	Хронический гепатит В/Chronic HBV	99	6,8	121	7,7
6	Хронический гепатит С/Chronic HCV	542	37,1	426	27,3
7	Микст-инфекция: ХГВ+ХГС/ Mixed infection: chronic HBV+HCV	11	0,7	10	0,6
8	ХГВ+ХГД/chronic HBV+HDV	15	1,03	9	0,57
9	ХГВ+ХГД+ХГС/Chronic HBV+HDV+HCV	8	0,5	7	0,4
10	ХВГ с исходом в цирроз печени/ Chronic HBV with the cirrhosis	346	23,7	412	26,4
11	Гепатит неуточненной этиологии/ Hepatitis of unknown etiology	56	3,8	144	9,2
12	Хронический алиментарный гепатит/ Alimentary chronic hepatitis	46	3,1	80	5,1
13	Механическая желтуха/Obstructive jaundice	81	5,5	107	6,8
14	Лептоспироз/Leptospirosis	9	0,6	0	0
15	Итого/All	1459	100	1559	100

Примечание * ХГВ+ХГС — хронический гепатит В + хронический гепатит С; ХГВ+ХГД — хронический гепатит В + хронический гепатит Дельта.
Note * Chronic HBV+HCV — chronic hepatitis B + chronic hepatitis C; Chronic HBV+HDV — chronic hepatitis B+chronic hepatitis Delta.

Таблица 4. Распределение диагнозов по этиологии и течению вирусных гепатитов.
Table 4. Distribution of diagnoses the etiology and course of viral hepatitis.

Нозологические формы/ Diagnoses	Пролечено больных/ All patients		
	2014 г.	2015 г.	Всего/ all
Острые вирусные гепатиты/Acute viral hepatitis	246 (100%)	243 (100%)	491
Гепатит А/HAV	132 (53,6%)	75 (30,8%)	207
Хронические вирусные гепатиты/Chronic viral hepatitis	675 (100%)	573(100%)	1248
Хронический гепатит С/Chronic HCV	542 (80,3%)	426 (74,3%)	968

для гепатита А — обнаружением в сыворотке крови пациента antiHAV IgM и IgG; для гепатита В — обнаружением HBsAg, antiHBcore IgM и IgG, antiHBeAg, HBeAg; для гепатита С — antiHCV IgM и IgG; для Дельта-инфекции — antiHDV IgM и IgG; для гепатита Е — antiHEV IgM и IgG. Из пролеченных пациентов в 2014 и 2015 гг. у 1267 (86,8%) и 1228 (78,7%), соответственно, установлена вирусная этиология гепатита. Высокий процент подтверждения вирусной этиологии поражения печени среди госпитализированных пациентов с желтухой свидетельствует о правильной ранней диагностике заболеваний печени.

В структуре диагноза «вирусный гепатит» в 2014 и 2015 гг. преобладали пациенты с хроническим поражением печени, вызванным вирусом гепатита С. В структуре острых вирусных гепатитов за истекшие 2 года, количество больных сохранялось на одинаковом уровне. Однако этиологическим агентом острого вирусного гепатита в 2014 г. чаще являлся вирус гепатита А, а в 2015 г. — вирус гепатита В (таблица 3, 4).

Диагноз хирургического заболевания (механическая желтуха) был выявлен у 81 (5,5%) и у 107 пациентов (6,8%) в 2014 и 2015 гг. соответственно. Все эти пациенты в течение 2-х суток были обследованы и переведены в профильные отделения.

Обращают на себя внимание определенные трудности в дифференцировке желтушной формы лептоспироза, так как в 2014 году с подозрением на вирусный гепатит было госпитализировано 9 (0,6%) пациентов с лептоспирозом, что подтверждает значимость настоящего сообщения.

Затруднения представляла верификация острых и хронических гепатитов неустановленной (неясной) этиологии. Этим пациентам после выписки рекомендовалось самостоятельное обследование на ТТ-инфекцию, G гепатит, цитомегаловирусную инфекцию и аутоиммунный гепатит.

За истекший период наблюдения необходимо отметить высокий уровень частоты встречаемости хронических вирусных гепатитов с исходом в цирроз печени в группе хронических гепатитов.

Таким образом, анализ частоты подтверждаемости вирусных гепатитов в гепатологическом отделении ИКБ № 1 за 2 года, выявил высокий процент совпадения направительного диагноза с профилем отделения (вирусный гепатит), что соответствует хорошей подготовке и высокому уровню знаний врачей клинико-эпидемиологической (ранней) диагностики инфекционных заболеваний с поражением печени.

Клинический пример

Показательным примером может служить история болезни пациента с цитомегаловирусным гепатитом, в которой имеется сочетание многих факторов, обуславливающих сложность дифференциального диагноза и с которым может встретиться врач общей практики.

Больной С., 25 лет заболел 3 недели назад. Беспокоили общая слабость, снижение аппетита, субфебрильная температура, периодическая тяжесть в эпигастрии, дискомфорт в горле и головные боли. За время болезни пациент обратил внимание на однократное потемнение мочи. Из эпиданамнеза известно, что в окружении все здоровы, из Москвы в течение 2-х лет не выезжал, парентеральный анамнез не отягощен. При осмотре: состояние расценено как средней тяжести, нормального телосложения, температура тела 37,4°С. Склеры субиктеричные, кожные покровы обычной окраски, геморрагий нет. Пальпировались мелкие безболезненные шейные лимфоузлы. Слизистая ротоглотки умеренно гиперемирована, зернистость задней стенки глотки. Миндалины рыхлые, налетов нет. На твердом небе и передних небных дужках множественные энантемы (элементы везикулезной сыпи до 1мм в диаметре). Пальпировались увеличенная печень на 2 см ниже края правой реберной дуги и край селезенки. Стул был окрашен, моча насыщенно-желтого цвета. Пациент направлен в стационар с подозрением на вирусный гепатит. В анализах крови повышена активность АЛТ до 315 ЕД/л, АСТ до 159 ЕД/л, уровень общего билирубина — 29 мкмоль/л, показатель ГГТ — 90 ЕД/л. Маркеры вирусных гепатитов А, В и С не обнаружены. Антител к ВИЧ не обнаружено. В клиническом анализе крови лейкоциты 11×10⁹, лимфоциты 55, моноциты 13. Диагноз вирусного гепатита А, В и С

был снят, высказано предположение о гепатите герпесвирусной этиологии. Диагноз получил подтверждение при серологическом и молекулярно-биологическом обследовании: в крови пациента обнаружены антитела к цитомегаловирусу IgG 32 (пол.>15), IgM 19 (пол.>1,0), авидность IgG<50%, обнаружена ДНК цитомегаловируса (ЦМВ). Терапия цитомегаловирусного гепатита до конца не разработана. Пациенту в стационаре была назначена дезинтоксикационная и патогенетическая терапия гептралом 400 мг, реамберин 1,5% 400мл, тиотриазолином 25 мг 4 мл, урсосаном 250 мг по схеме с положительным эффектом. Учитывая иммуносупрессивное действие вируса, был назначен изопринозин 500мг 3 раза в день. Учитывая улучшение самочувствия пациента на 5-й день пребывания в стационаре, от введения противцитомегаловирусных препаратов (валганцикловир, цитотект) воздержались. В анализах крови при выписке (10-й день пребывания в стационаре) активность АЛТ снизилась до 209 ЕД/л, АСТ до 59 ЕД/л. Пациент выписан под наблюдение врача инфекциониста по месту жительства.

Заключение

В настоящем сообщении мы попытались проанализировать этапы ранней дифференциальной диагностики некоторых заболеваний с синдромом желтухи без использования лабораторных методов исследования. Спектр нозологических форм, при которых возможна гипербилирубинемия и желтуха, необычайно широк и установление диагноза в определенных случаях представляет значительную сложность.

Разграничение желтух в клинической практике требует, прежде всего, установления типа желтухи и исключения в первую очередь заболеваний, протекающих с надпеченочной и подпеченочной желтухой. Самыми сложными для клинициста являются печеночно-клеточные желтухи, дифференциальный диагноз которых проводится, прежде всего, между вирусными гепатитами, желтушными формами других инфекционных болезней и токсическими гепатитами.

Разграничивать врачу этиологические формы вирусного гепатита на догоспитальном этапе не обязательно, важно среди всех желтух уметь исключить инфекционную болезнь и хирургическую патологию. Исключение или подтверждение инфекционной природы желтухи продиктовано, в первую очередь, эпидемиологическими соображениями и необходимостью скорейшего назначения адекватной терапии.

Развитие гепатита с желтухой при герпетической, цитомегаловирусной, энтеровирусной, аденовирусной инфекциях, при желтой лихорадке и протозой-

ных инфекциях, всегда требует использования лабораторных методов исследования.

Врач не должен пренебрегать знаниями эпидемиологического анамнеза инфекционных заболеваний, который является особенно ценным для ранней диагностики инфекций со скудной (стертой, малосимптомной) клинической картиной заболевания или микст-инфекцией.

Ⓐ

Список литературы:

1. Герасун Б.А., Грицко Р.Ю., Герасун А.Б., Малинникова Е.Ю., Михайлов М.И. Вирусные гепатиты в схемах, таблицах и рисунках. — Львов.: Кварт, 2012; 122с.
Gerasun B.A., Gritsko R.Yu., Gerasun A.B., Malinnikova E.Yu., Mikhailov M.I. Viral hepatitis in schemes, tables and figures. Lions.: Quarts, 2012; 122 p. [in Russian].
2. Инфекционные болезни. Курс лекций. под редакцией В.И. Лучшева, С.Н. Жарова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014; 512с.
Infectious diseases. A course of lectures. under the editorship of V.I. Luchsheva, S.N. Zharov. M.: GEOTAR-Media, 2014; 512 p. [in Russian].
3. Казанцев А.П., Зубик Т.М., Иванов К.С., Казанцев В.А. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней. М.: ООО «МИА». 1999: 85-152.
Kazantsev A.P., Zybik T.M., Ivanov K.S., Kazantsev V.A. Differential diagnosis of infektsionnyye. M.: ООО "МИА". 1999: 45-84 [in Russian].
4. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. Издание третье, переработанное и дополненное. М.: Медицина, 1998: 264-278.
Podymova S.D. Liver Disease. A guide for physicians. Third edition, revised and enlarged. M.: Medicine, 1998: 264-278 [in Russian].
5. Соринсон С.Н. Инфекционные болезни в поликлинической практике. СПб: Гиппократ, 1993; 320 с.
Sorinson S.N. Infectious diseases in outpatient practice. St. Petersburg: Hippocrates, 1993; 320 p. [in Russian].
6. Шувалова Е.П., Змушко Е.И. Синдромная диагностика инфекционных заболеваний. СПб: Питер, 2001: 81-97.
Shuvalova E.P., Zmushko E.I. Syndromic diagnosis of infectious diseases.-Saint Petersburg: Piter, 2001: 81-97 [in Russian].
7. Шлоссберг Д., Шульман И.А. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней. пер. с англ. М. СПб.: «Издательство БИНОМ»-«Невский Диалект», 2000: 119-129.
Schlossberg D., Shulman I.A. Differential diagnosis of infectious diseases. per. s angl. M.-SPb.: "Publishing house BINOM"- "Nevsky Dialect", 2000: 119-129 [in Russian].
8. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Инфекционные болезни: Национальное руководство. М.: Гэотар-Медиа, 2010; 1056 с.
Yushchuk N.D., Vengerov Yu.Ya. Communicable diseases: National guidelines. M.: GEOTAR-Media, 2010; 1056 p. [in Russian].

*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 21.04.2016 г.

Л.И. Дворецкий*

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

ПУТЕШЕСТВИЕ В СТРАНУ ЯТРОГЕНИЯ

L.I. Dvoretzky*

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

THE JOURNEY TO THE LAND IATROGENESIS

Резюме

Первое сообщение знакомит читателей с историей вопроса, истоками учения о ятрогении, первом появлении этого термина, дефинициях ятрогении. Приводятся сведения о знаменитых исторических личностях, ставших жертвами ятрогении, а также об основных причинах роста ятрогенных событий и месте ятрогении в международной классификации болезней.

Ключевые слова: ятрогения, ятрогенные события, нежелательные последствия лечения

Abstract

The first message introduces readers with a history issue, the origins of the doctrine of iatrogenesis, the first appearance of the term definitions iatrogenesis. Contains information about famous historical figures who were victims iatrogenesis and about the underlying causes of growth iatrogenesis events and place iatrogenesis in the international classification of diseases.

Key words: iatrogenesis, iatrogenic developments, adverse consequences of treatment.

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-1-23-29

НПЛ — неблагоприятные последствия лечения

*«Встречаются больные, которым мы можем помочь,
но нет таких больных, которым мы не можем навредить»*

Артур Блюменфельд

История вопроса

С момента зарождения медицины и появления фигуры врача результаты взаимодействия врача и больного во всех его проявлениях оказывались неоднозначными с точки зрения эффекта воздействия на пациента. Наряду с положительным эффектом результаты лечения в некоторых случаях оказывались неожиданными как для больного, так и для врача. Состояние больного почему-то ухудшалось, появлялись новые, нередко более тягостные симптомы, хуже поддающиеся лечению, возникали тяжелые осложнения вплоть до фатального исхода. По мере прогресса медицины и понимания механизмов действия лекарственных препаратов и немедикаментозных методов воздействия стало очевидным, что любой способ лечения (лекарственный, хирургический и др.) может стать «обоюдоострым» независимо от адекватности его применения.

О потенциально негативных последствиях взаимодействия врача и больного красноречиво свидетельствует известный афоризм «Прежде всего не навреди» (*«Primum non nocere», лат*), приписываемый обычно

Гиппократу и ставший одной из основных заповедей врача. Однако в тексте гиппократовой клятвы подобной фразы не найдено, хотя имеются высказывания относительно щадящей и охраняющей миссии врача. Поэтому история данного изречения представляет культурологический интерес, особенно для медиков.

По мнению профессора медицинской этики университета Наварры G. Herranz, выражение *«Primum non nocere»* было введено в американский и британский лексикон Worthington Hooker в 1847 и появилось в книге «Врач и больной» [1]. G. Herranz приписывал это изречение парижскому патологу и клиницисту A.F. Chomel (1788–1858), последователю и ученику самого Рене Лаэннека и сделал это сообщение в виде комментария [2] в ответ на опубликованную в том же журнале статью [3]. Клинический фармаколог C.M. Smith на основании тщательного исследования фразеологического источника *«Primum non nocere»* обнаружил [4], что фраза приписывается английскому врачу Томасу Сиденгаму (1624–1689) в книге «Основы новой теории и практики медицины» [5]. Эта книга и пресловутое изречение обсуж-

*Контакты. E-mail: dvoretzki@mail.ru

дались неким автором, подписавшимся инициалами «Н.Н.», в одном американском журнале. В дальнейшем выражение «*Primum non nocere*» было использовано американским хирургом L. A. Stimson, в том же журнале в 1879, а затем в 1906 г. Последними, кто употребил это выражение, прежде чем оно стало общепринятым, был акушер-гинеколог J. Whitridge Williams (1911 г.) и доктор Morris Fishbein (1930 г.), издатель всемирно известного журнала «Journal of the American Medical Association (JAMA)».

Как видно, история медицины полна нераскрытых тайн и в то же время изобилует неожиданными открытиями. Давно устоявшиеся положения, казавшиеся до недавнего времени незыблемыми, подвергаются ревизии, а проводимые исследования позволяют открыть новые, порой неожиданные сведения. Так случилось со ставшей для медиков крылатой фразой «*Primum non nocere*», приписываемой ранее Гиппократу и даже Галену, но принадлежащей, как оказалось, не менее знаменитой личности в медицине Томасу Сиденгаму (рис. 1). Клиническое наследие Т. Сиденгама огромно и характеризует его как многогранного врача-ученого своего времени, которого справедливо называли английским Гиппократом. Достаточно упомянуть несколько трудов Т. Сиденгама по актуальным проблемам медицины того времени: «Способы лечения лихорадок» (The Method of Curing Fevers); «Об эпидемиях» (On Epidemics); «О венерических заболеваниях» (On Venereal Diseases); «Лечение артрита и водянки» (The Management of Arthritis and Dropsy); «Процесс излечения» (The Process of Healing). Наиболее впечатляющим считается яркое и образное описание подагрического приступа, которое Т. Сиденгам, сам страдавший подагрой, сделал в «Трактате об отложении солей и водянке» (1683 г.), проанализировав собственные симптомы заболевания.



Рисунок 1. Томас Сиденгам, английский врач (1624-1689)

Figure 1. Thomas Sydenham, English physician (1624-1689)

Богатый врачебный опыт, клиническая интуиция и дальновидность позволили Томасу Сиденгаму предвидеть, что наряду с пользой для пациента, врачебное вмешательство в судьбу больного человека может таить в себе потенциальные опасности. Это дало основание Т. Сиденгаму насторожить врача в его профессиональной деятельности предостережением «*Primum non nocere*», в котором со всей очевидностью была выражена приоритетность безопасности лечения перед стремлением достижения эффекта. С тех пор и до нашего времени это изречение, превратившееся для врача в своеобразную заповедь, служит ему постоянным напоминанием о возможном риске развития осложнений и призывом к обеспечению максимальной безопасности больного в процессе лечения. Правомочно считать, что выражение «*Primum non nocere*» явилось предвестником не только понятия «ятрогения», но и самой проблемы ятрогенной патологии, ставшей в настоящее время междисциплинарной.

Знаменитые жертвы ятрогений

История медицины хранит немало клинических сюжетов, которые при анализе можно расценивать как ятрогенные. По мере развития медицины и смены воззрений на сущность патологических процессов менялись подходы к лечению заболеваний и становились очевидными ошибочность и опасность применяемых некоторых методов лечения, которые до того времени считались общепринятыми, но таили в себе дополнительно реальную опасность для здоровья.

Достаточно упомянуть такой, пожалуй, самый древний способ лечения многих заболеваний, как кровопускание, имевший для многих пациентов роковые последствия. Со времен Галена, во многом благодаря его концепции четырех сред тела, кровопускание стало считаться эффективным методом лечения многих заболеваний. Гален настаивал на том, что сангвинический темперамент связан с избытком крови, в связи с чем больным с чрезмерным полнокровием обязательно рекомендовали кровопускание. При проведении кровопускания широко вскрывалась вена, и выпускалось не менее полутора литров крови в специальный сосуд. В случаях отсутствия улучшения состояния больного после подобной процедуры болезнь считалась серьезной, что являлось показанием для повторных кровопусканий. Авторитет Галена был настолько непререкаемым, что долгое время медики следовали этой рекомендации и провели кровопускания не одному миллиону людей, для многих из которых эти процедуры оказались фатальны. Короли и императоры, церковные сановники и видные государственные деятели, аристократы и простолюдины становились жертвами этого многовекового врачебного заблуждения, приводившего либо к усугублению имеющегося заболевания, либо к фатальному исходу. Чем более знатным был пациент, тем больше

была вероятность его гибели от плановой потери крови. Так, первый президент США, Джордж Вашингтон, проснувшись утром 14 декабря 1799 года, пожаловался на затруднённое дыхание. Опасаясь, что врач может не успеть, он попросил об услуге надсмотрщика рабов. Порез получился очень глубоким, и пациент потерял слишком много крови, прежде чем рану удалось закрыть. После того как прибыли доктора, Дж. Вашингтону пускали кровь ещё четыре раза в течение восьми часов и к вечеру первого президента США не стало. Позднее один из его врачей, Джеймс Крейк, признался, что у него были опасения по поводу слишком большой потери крови.

Королю Франции Людовику XIII только за десять месяцев сделали кровопускание 47 раз. Эти десять месяцев стали в жизни Людовика последними — король умер, и не сами ли кровопускания были тому виной?

Считается, что жертвой кровопусканий стал философ Рене Декарт, умерший через несколько дней после кровопускания, сделанного по поводу воспаления легких на 8-й день заболевания. Даже младенческий возраст не спасал от этой опасной процедуры. «Не проходит дня в Париже, когда мы не прописывали бы пускать кровь у грудных детей» — писал Гюи Патэн, лейб-медик Людовика XIV, один из корифеев тогдашней медицины. Нетрудно представить последствия таких столь широко распространенных процедур.

Известно, что смерть величайшего художника Рафаэля Санти вопреки версии о страстных любовных увлечениях, произошла именно от кровопускания. Приглашенные к нему врачи стали лечить лихорадящего художника так, как было принято в те времена — с помощью обильного кровопускания, вместо того чтобы дать какие-то укрепляющие средства. Благодарное Папы Льва X (за два года до того Рафаэль нарисовал картину «Папа Лео X с двумя кардиналами», 1518), конечно, делу не помогло, и 6 апреля 1520 года, в свой день рождения, Рафаэль скончался после сделанного ему очередного кровопускания.

Часто цитируют расхожую фразу Мольера, сказанную в те годы: «Почти все люди умирают не от болезней, а от лечения...». Более дословно Жан Батист Мольер (1622 — 1673) говорил: «Почти все люди умирают не от своих болезней, а от лекарств», но поскольку в те времена кровопускание и было основным «лекарством» (кроме клизмы и ртути), то перевод в вышеприведенной цитате: «умирают от лечения» вполне адекватен и звучит сегодня как нельзя современно. Комические пародийные образы таких врачей от Мольера перенимают и другие французские авторы, например Ален-Рене Лесаж, в комедиях и романах которого врачи неуклонно лечат пациентов «старыми испытанными методами» — клизмами и обильными кровопусканиями. В романе А.Р. Лессажа (1668-1747) «История Жиль Блаза из

Сантьяны» медик Санградо, исповедующий те же врачебные принципы, уносит кровопусканиями в городе Вальядолиде больше жизней, чем повальная эпидемия. Вот описание визита врача к одному из пациентов «...Страдающий подагрой больной пылал от жара. Послали за доктором Санградо, которого называли вальядолидским Гиппократом. Доктор появился во всем своем величии, говорил осторожно, взвешивая слова и используя термины, которые звучали заволаживающе для слуха непосвященного. После изучения основных симптомов он приступил к торжественной медицинской части: оказалось, что болезнь связана с препятствием потоотделения. Для восстановления потоотделения Санградо призвал своего хирурга, чтобы удалить пациенту шесть мисок крови посредством кровопускания. После этого он сказал хирургу: «Господин Мартин Онез, получите столько же крови через три часа и повторите манипуляцию завтра. Распространенная ошибка считать, что кровь имеет какое-либо значение для организма: чем быстрее мы ее удалим, тем лучше». Меньше чем за два дня хирург провел кровопускание еще дважды, и бедный старик испустил дух под скальпелем. Как только пациент умер, появился доктор, который выглядел несколько растерянно пред смертным ложем. Покидая комнату, Санградо уверил меня, что смерть была вызвана опозданием проведения кровопускания». Таковы были представления врачей того времени о сущности различных заболеваний и способах воздействия на патологические процессы.

Обсуждая характер болезни и причины смерти В.А. Моцарта, страдавшего с наибольшей вероятностью ревматической лихорадкой, нельзя не коснуться вопросов его лечения, которое, конечно же, определялось уровнем знаний и представлениями врачей того времени [6]. Свояченица композитора, Софи Хайбель, считала, что «Моцарта недостаточно целенаправленно лечили от его болезни. Вместо того, чтобы другим путем избавиться от сыпи (по-видимому, имеется в виду упоминавшаяся в заключении о смерти «пировидная сыпь»), ему пускали кровь и ставили холодные примочки на лоб». Лечение Моцарта, без сомнений, было «овечно ятрогенной аурой», а с современных позиций, выглядело просто убийственным. По оценке швейцарского врача Бэра, Моцарт потерял в результате кровопусканий не менее двух литров крови на протяжении относительно короткого периода. Естественно, что в условиях предполагаемого воспалительного поражения миокарда и эндокарда такой объем кровопотери не мог не оказать негативного влияния на состояние сердечной мышцы у композитора и не усугубить сердечную недостаточность. На вероятный «вклад» злосчастных кровопусканий в роковой исход заболевания указывает автор биографии Моцарта Ниссен: «В последний вечер его жизни, пришедший доктор Клоссет сделал ему кровопускание ... после чего его силы заметно ослабли, он потерял сознание и больше не приходил в себя».

Однако таковы были взгляды на лечение ряда заболеваний, в том числе и ревматической лихорадки в конце XVIII начале XIX века. Примечательно, что один из врачей композитора, доктор Заллаба, в обосновании назначения кровопусканий больному ревматической лихорадкой писал: «В данном случае особо необходимо кровопускание и больше, чем при простом воспалении. Нет никакой другой болезни, которая так легко переносила бы кровопускания».

Анализ лечения Н.В. Гоголя позволяет заключить, что наблюдавшие его врачи добросовестно заблуждались, поставив неверный диагноз и назначив неадекватное лечение, усугубившее его тяжелое состояние. Особенно негативное влияние на состояние больного, в частности на сердечно-сосудистую систему, оказали кровопускания, которые врачи пытались даже усилить, приставляя к носу пациента дополнительное количество пиявок. Врач-психиатр Н. Баженов в своей работе «Болезнь и смерть Гоголя» [7] утверждал, что причиной смерти Гоголя было неправильное лечение. Тщательно проанализировав симптомы, описанные в воспоминаниях знакомых писателя и лечивших его врачей, Баженов пришел к выводу, что писателя погубило именно это неправильное, ослабляющее лечение его от менингита, которого на самом деле не было. Вот что писал в этой связи Н. Баженов: «По всей вероятности, его общее питание и силы были надорваны перенесенной им в Италии (едва ли не осенью 1845 г.) малярией. Он скончался в течение приступа периодической меланхолии от истощения и острого малокровия мозга, обусловленного как самою формою болезни, — сопровождавшимся ее голоданием и связанным с нею быстрым упадком питания и сил, — так и неправильным ослабляющим лечением, в особенности кровопусканием».

В XIX веке многие французские врачи оказались приверженцами пропагандируемого профессором Франсуа Бруссе кровопусканий в больших количествах при самых различных заболеваниях. Подобное направление, получившее название «бруссеизм», оказало сильное влияние на медицинское образование и терапевтические подходы того времени. Авторитет Бруссе и его популярность в обществе были настолько непререкаемы, что он стал прототипом одного из литературных героев Оноре де Бальзака. В романе «Шагреневая кожа» внешний облик одного из трех докторов, участвующих в консилиуме у постели больного Рафаэля, списан с профессора Бруссе и носит созвучную фамилию Бриссе. Вот и Рафаэлю «... в результате консилиума доктора единогласно признают необходимым немедленно поставить на живот пиявки и приступить к лечению как физической, так и духовной сферы...». Однако рекомендованные Ф. Бруссе кровопускания не всегда приводили к ожидаемым эффектам, а для многих больных оказывались фатальными. О Бруссе говорили, что он пролил больше французской крови, чем Бонапарт.

Клинической иллюстрацией ятрогении может служить история болезни писателя М.А. Булгакова, подробно проанализированная на страницах журнала «Клиническая нефрология» [8]. Как известно Михаил Булгаков скончался в 1940 году, в возрасте 48 лет от хронической почечной недостаточности, среди причин которой обсуждается гипотеза лекарственной (аналгетической) нефропатии. Есть основания высказать предположение о хроническом интерстициальном нефрите лекарственного происхождения. Известно, что М.А. Булгаков страдал головными болями, по поводу которых на протяжении длительного времени принимал по назначению врачей анальгетики, имеющиеся в распоряжении врачей того времени. В одном из писем жена писателя, Е.С. Булгакова сообщает: «...единственное, что его мучило часто — это были головные боли, но он спасался от них тройчаткой — кофеин, фенацетин, пирамидон. Но осенью 1939 года болезнь внезапно свалила его, он ощутил резкую потерю зрения (это было в Ленинграде, куда мы поехали отдыхать)...». В архиве, собранном Е.С. Булгаковой, имеется целая серия рецептов, документально свидетельствующих о назначении писателю лекарственных препаратов (аспирин, пирамидон, фенацетин, кодеин, кофеин), о чем в рецептурной сигнатуре так и было обозначено — «при головных болях». Эти рецепты выписывались с завидной регулярностью лечащим врачом писателя, прибегавшим к тому же ко всяческим ухищрениям для «бесперебойного» обеспечения несчастного пациента этими препаратами. Подтверждением может служить одна из его записок к жене писателя: «Глубокоуваж. Елена Сергеевна. Выписываю аспирин, кофеин и кодеин не вместе, а порознь для того, чтобы аптека не задержала выдачу приготовлением. Дадите М.А. таблетку аспирина, таб. кофеина и таб. кодеина. Ложусь я поздно. Позвоните мне. Захаров 26.04.39». Длительное употребление анальгетических препаратов еще задолго до появления симптомов заболевания почек дает основание предполагать возможную их роль в развитии почечной патологии у писателя. Действительно, если предположить, что постоянные головные боли писателя были проявлением невротического расстройства, которое подтверждалось многими врачами, то назначаемые в связи с этим анальгетические препараты (по документальным данным с 1933 года) могли сыграть роковую роль с точки зрения развития у пациента хронического интерстициального нефрита лекарственного происхождения. Именно при длительном регулярном приеме ненаркотических анальгетиков (фенацетин, аспирин, амидопирин и др.) наиболее часто развивается хронический интерстициальный нефрит, протекающий нередко с некрозом почечных сосочков (аналгетическая нефропатия). Основным нефротоксическим препаратом вначале считался фенацетин, что даже дало повод для выделения отдельной формы нефропатий — фенацетинового нефрита. В дальнейшем оказалось, что интерстициальный нефрит может вызываться не только фена-

цетином, но и другими анальгетиками, а также кофеином и кодеином, которые, к тому же, могут вызывать психологическую зависимость. К сожалению, потенциальная нефротоксичность фенацетина и других анальгетиков, скорее всего, не была хорошо известна врачам, назначавшим писателю эти препараты, поскольку первое описание фенацетинового нефрита было опубликовано лишь в 1953 году O. Spuhler и H. Zollinger. Более того, если бы врачам было известно о наличии у Булгакова гипертонической нефропатии, то вряд ли эти препараты выписывались с такой легкостью и без малейшей тени сомнений в их потенциальной нефротоксичности. Таким образом, история болезни М.А. Булгакова может являться одним из клинических примеров лекарственной нефропатии, а сам писатель — жертвой ятрогении.

История медицины свидетельствует также о проведении хирургических операций, основанных на заблуждениях хирургов относительно природы ряда заболеваний и в сущности калечащих пациентов. Примечательно, что подобные операции проводились не во времена средневековья, а уже в XIX веке. Яркой иллюстрацией этого может служить «богатый клинический опыт» американского хирурга Роберта Бэтти (1828-1895), открывшего гинекологическую больницу в штате Джорджия, где развернулась его хирургическая деятельность по удалению яичников у женщин с различными заболеваниями, причиной которых Бэтти считал именно патологию яичников. Это было добросовестное заблуждение. Все началось с того, что хирург удалил яичники у женщины, страдавшей по современным представлениям, эндометриозом (болезненные кровоподтеки в разных частях тела во время менструации). Благополучный исход операции (несмотря на развитие перитонита) и исчезновение всех симптомов после операции способствовали укреплению авторитета и широкой известности Бэтти. Используемую им методику стали называть его именем. Постепенно он стал расширять показания к подобной операции — и начал удалять яичники при эпилепсии, менструальных болях, неврозах, различных сексуальных и даже психических расстройствах. Тот факт, что большинство удаленных яичников были нормальными, несколько не смущал хирурга. Ведь его авторитет и успех операций были веским аргументом оправданности и правильности хирургической тактики. И не столь важно, что несчастные стерилизованные женщины лишились возможности материнства.

Примечательна история болезни советского военного наркома Михаила Фрунзе, описанная В.Д. Тополянским в книге «Вожди в законе» [9] с подробным и скрупулезным анализом ситуации. М.В. Фрунзе был оперирован по поводу язвенной болезни желудка. Проблема возникла уже в процессе анестезии, когда больному, плохо засыпавшему после эфирного наркоза, был добавлен хлороформ, что значительно усугу-

било кардиотоксическое действие обоих анестетиков. Еще в самом начале XX века фармакологи и хирурги знали, что совместное использование эфира и хлороформа резко усиливает не только их наркотическое, но и токсическое действие, поэтому при комбинации данных препаратов их дозы уменьшали. Тем не менее, расход эфира и хлороформа в единицу времени у Фрунзе явно превосходил максимальные пределы, не говоря уже о факте самой комбинации наркотических средств. Как пишет В.Д. Тополянский, смерть при использовании хлороформа наступает вдвое чаще, чем при анестезии эфиром, и «жертвой хлороформного наркоза» нередко становятся «по странной игре судьбы люди во цвете лет и сил». Неблагоприятный исход обусловлен чаще всего неумением или невниманием анестезиолога и, в первую очередь, небрежным обращением с хлороформом, который льют на маску бесконтрольно, как безобидное вещество, так что расход препарата в начале наркоза превышает 1 г/мин. Так и случилось с советским наркомом.

По мере прогресса и развития медицинской науки, совершенствования диагностики, расширения арсенала лекарственных препаратов возрастала и опасность возникновения осложнений от диагностических исследований, хирургических операций и лечебных процедур. Парадоксально, но за очевидным прогрессом медицины скрывалась оборотная сторона, на что указывают появляющиеся в середине XX века публикации [10, 11]. А по выражению Х.Б. Вуори, мировая медицина подошла к такому рубежу, когда любое обращение к врачу несет не только благо, но и риск потери здоровья и даже жизни [12].

Что скрывается под термином ятрогения?

Термин ятрогения (от гр. *iatros* — врач + *genes* — порождающий — «болезни, порожденные врачом») был введен в медицинский лексикон немецким психиатром и неврологом Освальдом Бумке (рис. 2), консультировавшим в свое время (1923 год) В.И. Ленина. В статье «Врач, как причина душевных расстройств», опубликованной в 1925 году сообщалось о пациентке, у которой произошло резкое ухудшение состояния после беседы с врачом, допустившим, по мнению автора статьи, при общении с больной неосторожные и даже ошибочные высказывания, негативно повлиявшие на ее психику.

Появившийся термин ятрогения был определен как «психогенное расстройство вследствие негативного влияния на психику больного неосторожных высказываний и неправильного поведения врача». В работах более позднего периода определения понятия ятрогения толкуется более широко. Так, Большая медицинская энциклопедия (1977) трактует ятрогению как «...психогенные расстройства, возникающие как следствие деонтологических ошибок медицинских

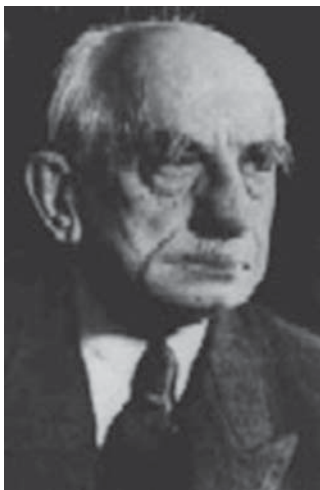


Рисунок 2. Освальд Бумке (1877–1950)

Figure 2. Bumke Oswald (1877-1950)

работников — неправильных, неосторожных высказываний или действий». Энциклопедический словарь медицинских терминов (1982) относит к ятрогениям «заболевания, обусловленные неосторожными высказываниями или поступками врача (или медперсонала), неблагоприятно воздействовавшими на психику больного». Большой энциклопедический словарь (1991) дает следующую характеристику ятрогенных заболеваний: «психогении, обусловленные неосторожными высказываниями или поведением медицинских работников, которые создают у человека представление о наличии у него какого-либо заболевания или об особой тяжести имеющейся у него болезни». Аналогичную трактовку дает Краткий словарь современных понятий и терминов (1994). Как видно, основной акцент в дефинициях ятрогении делался на негативном влиянии высказываний и поведении врача на психику больного.

Однако клиническая практика свидетельствовала о том, что неправильные (ошибочные) действия врача могут оказывать влияние не только на психику пациента, что нашло свое отражение в МКБ-8: «Ятрогения — различные осложнения от профилактических, диагностических и лечебных мероприятий, развившихся в результате ошибочных действий врача». В более поздней версии МКБ (МКБ-9) определение ятрогении звучит в уже в следующей редакции: «Ятрогения — все неблагоприятные последствия врачебных действий, независимо от правильности или ошибочности этих действий». Согласно МКБ-10, «ятрогения — это любые нежелательные или неблагоприятные последствия профилактических, диагностических и лечебных вмешательств либо процедур, которые приводят к нарушениям функций организма, ограничению привычной деятельности, инвалидности или даже смерти; осложнения медицинских мероприятий, развивающиеся в результате как ошибочных, так и правильных действий врача». Диапазон ятрогенных событий весьма широк для

их места в соответствующих дефинициях: от психогенных расстройств, возникающих вследствие деонтологических ошибок медицинских работников (неправильные, неосторожные высказывания или действия) до любых неблагоприятных проявлений в результате влияния любого «медицинского фактора» вплоть до падения в поликлинике при повторном визите, назначенном врачом.

В МКБ 10 пересмотра представлены патологические процессы, которые по своей сути являются ятрогениями (блок Y 40-84, входящий в XX класс — внешние причины заболеваемости и смертности). Если под ятрогением следует понимать негативные последствия диагностических, лечебных, профилактических мероприятий, назначаемых врачом, т.е. являющихся результатом взаимодействия пациента с врачом, то самостоятельные действия пациента и воздействия немедицинского характера (самостоятельный прием лекарственных препаратов, включая передозировку, использование медицинской техники и др.) не относятся к ятрогениям. В настоящее время ятрогения становятся проблемой глобального масштаба в связи с огромным числом людей, получающих лечение и испытывающих сопутствующий побочный эффект. Компьютеризированная медицинская исследовательская база данных Национальной Медицинской Библиотеки США (MEDLINE) включает более 7 000 статей, отчетов и научных публикаций, начиная с 1966 г., в которых сообщается о значительном количестве пациентов, страдающих заболеваниями, вызванными лекарственными препаратами.

Понятие «ятрогения» является частью более широкого и собирательного термина — неблагоприятные последствия лечения (НПЛ). Анализ проблемы безопасности медицинской помощи привел к признанию факта широкого распространения в практике здравоохранения различных НПЛ, которые наблюдаются, по крайней мере, у 16 % больных многопрофильных стационаров. Существуют большие различия в терминологии НПЛ, имеющие неоднозначное толкование и обозначаемые различными понятиями. Такими базовыми понятиями в практике американского и британского здравоохранения, не имеющими аналогов в России, являются следующие [14]:

- *Неблагоприятные последствия лечения* (Adverse event — AE) включают различные осложнения, возникающие при проведении диагностических процедур (пневмоторакс после катетеризации подключичной вены, перфорации при эзофагогастроскопии), введения лекарственных препаратов (анафилактический шок после введения пеницилина), у длительно иммобилизованных больных (флеботромбозы с развитием ТЭЛА, пневмонии)
- *Побочный эффект* (Advers reaction — AR; Side effect — SE) — неблагоприятное последствие диагностической процедуры или фармакотерапии, выполненных в соответствии с существующими

стандартами, но приведших к осложнениям и ущербу для здоровья. Клиническими иллюстрациями таких побочных эффектов могут быть реакции на введение контрастных йодсодержащих препаратов, возникновение бронхоспазма при назначении β -блокаторов, развитие легочного фиброза на фоне лечения амиодароном и др.

- *Врачебная ошибка* (Medical error — МЕ) определяется как добросовестное заблуждение врача, основанное на несовершенстве медицинской науки и ее методов, атипичного течения заболеваний, недостаточной компетентности врача (при исключении элементов халатности, невнимательности или медицинского невежества). Типичными примерами врачебных ошибок могут быть неправильный диагноз, ошибки в выборе лекарственного препарата и фармакотерапии, полипрагмазия с развитием нарушений вследствие нежелательных лекарственных взаимодействий, хирургическое вмешательство без должных показаний и т.д.

Все вышеуказанные понятия могут быть объединены термином «ятрогенное событие», обозначающее любые неблагоприятные для больного последствия в результате взаимодействия его с врачом. Ятрогенные события могут возникать уже с самого начала беседы врача с больным и сохранять потенциальный риск развития на протяжении всего лечебно-диагностического процесса, включая различные осложнения (диагностические, лекарственные, послеоперационные и др.)

Основными причинами распространенности ятрогений следует считать следующие:

- возрастающая частота контактов населения с врачами (самостоятельные обращения, направления к различным специалистам, профилактические мероприятия и др.);
- широкие возможности диагностических исследований, в том числе инвазивных, таящих в себе риск потенциальных осложнений (диагностические ятрогении);
- постоянно расширяющийся арсенал лекарственных препаратов, являющихся наиболее частой причиной ятрогенных событий (лекарственные ятрогении);
- внедрение в клиническую практику имплантационных технологий (суставные протезы, искусственные клапаны сердца и водители ритма, сосудистые биопротезы, кава-фильтры и др.) с риском возникновения различных осложнений (имплантационные ятрогении);
- увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста, наиболее уязвимого в отношении ятрогенного контингента, с наличием полиморбидности и ее последствиями (более частые контакты с узкими специалистами, увеличение количества дополнительных диагностических исследований, вынужденная полипрагмазия и др.);

- недостаточная компетентность врачей в вопросах ятрогенной патологии (низкий уровень преддипломной и постдипломной подготовки, отсутствие анализа частоты и причин ятрогенных событий).

Указанные факторы риска развития ятрогенных событий приобретают определенное значение для распространения различных видов ятрогений, однако каждая из них имеет свою специфику. Но об этом в следующих сообщениях.

Ⓐ

Список литературы/References:

1. Hooker W. Physician and Patient. New York: Baker and Scribner. 1847; 219 p.
2. Herranz G. The origin of primum non nocere. British Medical Journal electronic responses and commentary. 1 September 2002.
3. Personal views. Why the Hippocratic ideals are dead. BMJ. 2002; 324: 1463.
4. Smith C.M. Origin and Uses of Primum Non Nocere — Above All, Do No Harm! The Journal of Clinical Pharmacology. 2005; 45(4): 371–377.
5. Inman Thomas. The Foundation for a new Theory and Practice of Medicine. 1860; 2nd edition, 1861.
6. Дворецкий Л.И. Еще раз о Моцарте и Сальери. Музыка и медицина. Размышления врача о музыке и музыкантах. МЕДпресс-информ. 2014; 165–188.
Dvoretzky L.I. Once again about Mozart and Salieri. Music and medicine. Doctor thinking about music and musicians. MEDpress. 2014; 165–188 [in Russian].
7. Баженов Н.Н. Болезнь и смерть Гоголя. М. 1902: 28.
Bazhenov N.N. Disease and death of Gogol. M. 1902: 28 p. [in Russian].
8. Дворецкий Л.И. Болезнь и смерть Мастера. Клиническая нефрология 2010; 4: 59–68
Dvoretzky L.I. Disease and death of the Master. Clinical Nephrology. 2010; 4: 59–68 [in Russian].
9. Тополянский В.Д. Вожди в законе: очерки физиологии власти. М.: Права человека, 1996: 352.
Topolyansky V.D. Leaders in the Law: Essays on the physiology of the authorities. M.: Human Rights. 1996: 352 p. [in Russian].
10. Barr D. Hazards of modern diagnosis and therapy—the price we pay. Journal of American Medical Association. 1956; 159: 1452–1456.
11. Moser R.H. Diseases of medical progress. N. Engl. J. Med. 1956; 255: 606–614
12. Вуори Х.Б. Обеспечение качества медицинского обслуживания. Копенгаген. 1985: 180.
Vuori H.B. Ensuring the quality of care. Copenhagen. 1985: 180 p. [in Russian].
13. Верткин А.Л., Зайратянц О.В., Вовк Е.И. Окончательный диагноз. М.: Издательская группа «Гэотар-Медиа». 2009: 301–349.
Vertkin A.L., Zayratyants O.V., Vovk E.I. The final diagnosis. M.: Publishing Group «GEOTAR-Media». 2009: 301–349 [in Russian].

*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 24.12.2016 г.

Н.Т. Вату́тин, Е.В. Скля́нная*

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Украина

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ФАКТОРОВ РИСКА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

М. Vatutin, O. Sklyanna*

Donetsk National medical university named after M. Gorky, Donetsk, Ukraine

PREVALENCE OF ARTERIAL HYPERTENSION AND RISK FACTORS IN YOUNG ADULTS

Резюме

Артериальная гипертензия (АГ) признана одним из наиболее распространенных заболеваний в мире. Наличие повышенного АД в молодости приводит к увеличению кардиоваскулярной смертности в среднем возрасте. **Цель:** изучить распространенность АГ и факторов риска среди здоровых лиц в возрасте от 20 до 29 лет. **Материалы и методы.** Обследован 981 относительно здоровый молодой человек (536 мужчин и 445 женщин, средний возраст $22,3 \pm 2,26$ лет), проведено одномоментное выборочное эпидемиологическое исследование. **Результаты.** Распространенность АГ составляет 14,2%, достоверно выше среди мужчин (22,2%), чем среди женщин (4,5%), $p < 0,05$. Имеет место высокая частота встречаемости таких факторов риска как избыточная МТ (35,4% мужчин), курения (27,8% мужчин), наследственная предрасположенность к АГ (57,8% опрошенных), несоблюдения режима дня (58,8% обследованных), а также значительной реакции на стресс (37,7% анкетированных). Среди лиц с АГ значительно выше распространенность избыточной массы тела, курения, избыточного употребления соли, наследственной предрасположенности, гиподинамии. **Заключение.** Распространенность АГ среди лиц молодого возраста составляет 14,2%, основные факторы риска АГ встречаются более чем у четверти обследованных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, факторы риска, распространенность.

Abstract

Arterial hypertension (AH) is one of the most widespread diseases in whole the world. AH in youth is associated with high cardiovascular mortality in middle age. **Objectives:** The study objectives were to studied prevalence of AH and risk factors in young adults. **Methods.** We studied prevalence of AH and risk factors in 981 young adults aged 20-29 years old ($22,3 \pm 2,26$) in cross-sectional epidemiological study. **Results.** Prevalence of AH was 14,2%, it was significantly higher in men (22,2%) then in women (4,5%), $p > 0,05$. There was a high prevalence of AH risk factors: overweight (35,4% in men), smoking (27,8% in men), parental hypertension (57,8%), noncompliance of day regimen (58,8%), high stress level (37,7%). In AH group prevalence of overweight, smoking, high salt consumption, parental hypertension and hypodinamia was significantly higher than in population. **Conclusions.** Prevalence of AH was 14,2%, main risk factors of AH were observed in more then quarter of studied persons.

Key words: arterial hypertension, risk factors, prevalence.

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-1-30-34

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, МТ — масса тела

Артериальная гипертензия (АГ) признана одним из наиболее распространенных заболеваний в мире. По данным некоторых эпидемиологических исследований повышенное артериальное давление (АД) выявляется более чем у 40% жителей Европы

и около четверти жителей Соединенных Штатов Америки [1,3]. При этом чаще всего объектом исследований становятся люди старше 40 лет, а часто и старше 60 лет, давно страдающие АГ, часто осложненной инфарктом миокарда, нарушениями ритма

*Контакты/Contacts. E-mail: elena_sk1979@mail.ru

и проводимости, сердечной недостаточностью, и имеющие высокий кардиовакулярный риск. В то время как категория молодых пациентов, страдающих АГ или имеющих факторы риска ее развития, как правило, остаются за границами внимания исследователей. Однако, по данным некоторых исследований, в частности масштабного исследования Harvard Alumni Health Study (HAHS) [2], наличие повышенного АД в молодости приводило к увеличению кардиоваскулярной смертности в среднем возрасте. В связи с этим целью нашего исследования было изучение распространенности АГ и факторов риска у считающих себя здоровыми лиц в возрасте от 20 до 29 лет.

Материалы и методы исследования

Был обследован 981 относительно здоровый молодой человек. Всем обследованным выполнялось трехкратное измерение АД, после чего они заполняли опросник для выявления факторов риска развития АГ. Категории АД определяли по современным рекомендациям [4]. По уровню АД было выделено 2 группы: 1 группу (n=842) составили обследованные, у которых уровень АД был в пределах нормы (ниже 140/90 мм рт.ст.), 2 группу (n=139) — пациенты с АГ (АД 140/90 мм рт.ст. и выше). В составе 1 группы были выделены 2 подгруппы: 1а — обследованные с уровнем АД ниже 130/85 мм рт.ст. и 1b — с высоким нормальным АД (130-139/85-89 мм рт.ст.). Избыточной считалась масса тела (МТ), если индекс МТ (ИМТ) превышал 25 кг/м². Употребление в пищу соли оценивали как «предпочитаю пищу несколько пересоленную», «умеренно соленую» и «обхожусь практически без соли». Реакцию на стресс определяли по ответу на вопрос: «насколько Вы подвержены воздействию стресса?» «в значительной степени» или «стараюсь относиться к стрессовым ситуациям спокойно».

Статистическая обработка производилась в статистическом пакете «MedStat». При проверке нормальности распределения применяли критерии χ^2 -квадрат и W Шапиро-Уилка. Для сравнения количественных показателей для двух групп применялся W-критерий Вилкоксона, при сравнении более двух групп — однофакторный дисперсионный анализ, критерий Данна, ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса. При расчете 95% доверительного интервала (ДИ) применялось угловое преобразование Фишера. Для сравнения групп по качественному признаку применялись критерий χ^2 -квадрат и угловое преобразование Фишера с поправкой Йейтса. Данные представлялись в виде медианы (25% квартиль; 75% квартиль). Отличия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Было обследовано 536 мужчин и 445 женщин, средний возраст $22,3 \pm 2,26$ лет. Среди обследованных нормальное АД отмечалось у 842 (85,8%, 95% ДИ 83,6-87,9%), АГ была зарегистрирована у 139 (14,2%, 95% ДИ 12,1-16,4%) человек. Среди обследованных с нормальным АД оптимальное АД было выявлено у 299 человек (30,5%), высокое нормальное — у 134 (13,7%).

Обследованные, имевшие нормальное АД, составили 1 группу, которая была подразделена на 2 подгруппы: 1а (АД ниже 130/85 мм рт.ст.) — 708 человек (84,1%, 95% ДИ 81,5-86,5%), и 1b (АД 130-139/85-89 мм рт.ст.) — 134 (15,9%, 95% ДИ 13,5-18,5%).

Обследованные с АГ составили 2 группу, из них 115 человек (82,7%) страдали АГ 1 степени, 20 (14,5) — 2 степени и 4 (2,8%) — 3 степени.

В 1 группе средний уровень АД_с составил 116,7 (110;120) мм рт.ст., АД_а — 75 (70;80) мм рт.ст., ЧСС — 75 (69,7;80) ударов в минуту, в подгруппе 1а — 113,3 (108,3;120) мм рт.ст., 71,7 (70;80) мм рт.ст., 74,7 (69,7;80) ударов в минуту, в подгруппе 1b — 130 (123,3;130) мм рт.ст., 83,3 (80;85) мм рт.ст., 77 (70,3;80) ударов в минуту, во 2 группе — 140 (135;144) мм рт.ст., 90 (90;93,3) мм рт.ст., 77,3 (68,3;85,7) ударов в минуту, соответственно. При этом ЧСС в группах достоверно не отличалась ($p > 0,05$).

Частота АГ и высокого нормального давления была достоверно выше среди мужчин, чем среди женщин ($p < 0,05$). Так АГ была выявлена у 119 мужчин (22,2%, 95% ДИ 18,8-25,8%) и 20 (4,5%, 95% ДИ 2,8-6,6%). Распределение обследованных по полу в различных группах представлено в табл. 1.

Как видно из результатов анализа таблицы сопряженности, обследованные 1 и 2 групп достоверно различались по распределению по полу. В 1 группе количество мужчин и женщин было практически одинаковым, во второй — существенно преобладали пациенты мужского пола. При этом подгруппа обследованных с высоким нормальным АД по данному признаку не отличалась от 2 группы, и были выявлены достоверные отличия между подгруппами 1а и 1b.

Избыточная масса тела (ИМТ > 25) была выявлена у 230 обследованных (23,4%, 95% ДИ 20,8-26,1%). У мужчин этот показатель был достоверно выше 190 (35,4%, 95% ДИ 31,5-39,5%), чем у женщин 40 (9,0%, 95% ДИ 6,5-11,8%), $p < 0,001$. Распространенность избыточной массы тела в различных группах представлена в табл. 1.

Таблица 1. Распространенность факторов риска АГ в зависимости от уровня АД
Table 1. Prevalence of AH risk factors by the level of blood pressure (BP)

Факторы риска Risk factors	Варианты Variants	Группа Group				Уровень значимости различий Significance level			
		1	1a	1b	2	1, 2	1a, 1b	1a, 2	1b, 2
Пол Sex	Мужской (%, 95%ДИ)	417 (49,5, 46,2-52,9)	301 (42,5, 38,9-46,2)	116 (86,6, 80,2-91,8)	119 (85,6, 79,3-91,0)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p=1,000
	Женский (%, 95%ДИ)	425 (50,5, 47,1-53,8)	407 (57,5, 53,8-61,4)	18 (13,4, 8,2-19,8)	20 (14,4, 9,0-20,7)				
ИМТ Body mass index	ИМТ > 25 (%, 95%ДИ)	150 (17,8, 15,3-20,5)	100 (14,4, 11,7-16,8)	50 (37,3, 29,3-45,7)	80 (57,6, 49,2-65,7)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p=0,005
	ИМТ ≤ 25 (%, 95%ДИ)	692 (82,2, 79,5-84,7)	608 (85,9, 83,2-88,3)	84 (62,7, 54,3-70,7)	59 (42,4, 34,3-50,8)				
Курение Smoking	Курящие (%, 95%ДИ)	153 (18,2, 15,6-20,8)	116 (16,4, 13,8-19,2)	37 (27,6, 20,3-35,5)	34 (24,5, 17,6-32,0)	p=0,103	p=0,020	p=0,120	p=0,902
	Некурящие (%, 95%ДИ)	689 (81,8, 79,2-84,4)	592 (83,6, 80,8-86,2)	97 (72,4, 64,5-79,7)	105 (75,5, 68,0-82,4)				
Алкоголь Alcohol	Употребляют алкоголь (%, 95%ДИ)	409 (48,6, 45,2-52,0)	345 (48,7, 45,1-52,4)	64 (47,8, 39,3-56,3)	69 (49,6, 41,3-58,0)	p=0,889		p=0,953	
	Не употребляют алкоголь (%, 95%ДИ)	433 (51,4, 48,0-54,8)	363 (51,3, 47,6-54,9)	70 (52,2, 43,7-60,7)	70 (50,4, 42,0-58,7)				
Предпочте- ние по упот- реблению соли Preference for salt intake	Обходятся практически без соли (%)	121 (14,3%)	104 (14,7%)	17 (12,7%)	21 (15,1%)	p<0,001		p=0,001	
	Предпочитают умеренно соленую пищу (%)	622 (73,9%)	523 (73,9%)	99 (73,9%)	84 (60,4%)				
	Предпочитают несколько пересоленную пищу (%)	99 (11,8%)	81 (11,4%)	18 (13,4%)	34 (24,5%)				
Наследствен- ность Parental hypertension	Отягощена (%, 95%ДИ)	476 (56,5, 53,2-59,9)	392 (55,4, 51,7-59,0)	84 (62,7, 54,3-70,7)	91 (65,5, 57,3-73,2)	p<0,001	p=0,332	p=0,103	p=0,940
	Не отягощена (%, 95%ДИ)	366 (43,5, 40,1-46,8)	346 (44,6, 41,0-48,3)	50 (37,3, 29,3-45,7)	48 (34,5, 26,8-42,7)				
Физическая активность Physical activity	Нет (%)	83 (9,9%)	75 (10,6%)	8 (6,0%)	20 (14,5%)	p=0,001		p<0,001	
	Не регулярная (%)	505 (60,0%)	432 (61,0%)	73 (54,5%)	65 (46,8%)				
	Регулярная (%)	199 (23,6%)	156 (22,0%)	43 (32,1%)	50 (36,0%)				
Структура физических нагрузок Physical activ- ity structure	Профессиональ- ная (%)	55 (6,5%)	45 (6,4%)	10 (7,4%)	4 (0,7%)	p=0,009	p=0,990	p=0,047	p=0,118
	Динамическая (%, 95%ДИ)	517 (68,1, 64,8-71,4)	430 (67,9, 64,2-71,5)	87 (69,0, 60,6-76,9)	66 (55,5, 46,4-64,3)				
	Статическая (%, 95%ДИ)	242 (31,9, 28,6-35,2)	203 (32,1, 28,5-35,8)	39 (31,0, 23,1-39,4)	53 (44,5, 35,7-53,6)				
Режим дня Day regimen	Не соблюдают (%, 95%ДИ)	513 (60,9, 57,6-64,2)	427 (60,3, 56,7-63,9)	86 (64,2, 55,8-72,4)	65 (46,8, 38,5-55,4)	p=0,002	p=0,755	p=0,018	p=0,021
	Соблюдают (%, 95%ДИ)	329 (39,1, 35,8-42,4)	281 (39,7, 36,1-43,3)	48 (35,8, 27,9-44,2)	74 (53,2, 44,9-61,5)				
Реакция на стресс Stress reaction	Выраженная (%, 95%ДИ)	315 (37,4, 34,2-40,7)	265 (37,4, 33,9-41,0)	50 (37,3, 29,3-45,7)	55 (39,6, 31,6-47,9)	p=0,696		p=0,888	
	Умеренная (%, 95%ДИ)	527 (62,6, 59,3-65,8)	443 (62,6, 59,0-66,1)	84 (62,7, 54,3-70,7)	84 (60,4, 52,1-68,4)				

Распространенность избыточной МТ достоверно выше в 2 группе по сравнению с 1-й. При этом в подгруппе 1b достоверно выше, чем в подгруппе 1a, а во 2 группе достоверно выше, чем в подгруппе 1b.

Средний ИМТ 22,32 (20,41; 24,91) кг/м², причем наблюдались достоверные отличия по ИМТ среди обследованных разного пола: у мужчин 24,10 (21,60; 26,63) кг/м², у женщин 20,53 (19,40; 22,60) кг/м², $p < 0,001$. У обследованных с нормальным АД ИМТ был достоверно ниже 21,97 (20,06; 24,30) кг/м², чем во 2 — 26,78 (21,60; 31,02) кг/м² ($p < 0,001$). В подгруппе 1b ИМТ (24,45 (21,46; 26,57) кг/м²) был достоверно выше, чем в подгруппе 1a (21,60 (19,84; 23,80) кг/м², $p < 0,001$), и достоверно не отличался от показателя 2 группы ($p > 0,05$). При этом была выявлена положительная корреляционная связь ИМТ как с уровнем АД_с ($R_o = 0,408$, $p < 0,01$), так и с уровнем АД_а ($R_o = 0,419$, $p < 0,01$).

Распространенность курения среди обследованных составила 187 человек (19,1%, 95% ДИ 16,7–21,6), 155 человек (15,8%, 95% ДИ 13,6–18,1) курили в анамнезе. Среди мужчин распространенность курения составила 149 (27,8%, 95% ДИ 24,1–31,7%), среди женщин 38 (8,5%, 95% ДИ 6,4–11,3%), что было достоверно меньше ($p < 0,001$). Распространенность курения среди обследованных с разным уровнем АД представлена в табл. 1.

Достоверных различий распространенности курения между обследованными, имеющими нормальный уровень АД и АГ, выявлено не было ($p > 0,05$). Количество выкуриваемых сигарет в сутки в 1 группе было достоверно меньше — 10 (5;15) шт., чем во 2 — 13,5 (10;20) шт. ($p < 0,001$). Продолжительность курения в 1 группе также была достоверно меньше — 5 (4;5) лет, чем во 2 группе — 6,5 (5;8,5) лет, $p < 0,001$. При объединении подгруппы 1b и 2 группы и сравнении распространенности курения с подгруппой 1a, было выявлено достоверно более высокая распространенность курения в объединенной группе ($\chi^2 = 11,21$, $p < 0,001$).

Алкоголь употребляли 478 (48,7%, 95% ДИ 45,6–51,9%) обследованных. Различий по распространенности употребления алкоголя в зависимости от пола выявлено не было ($p = 0,232$): среди мужчин этот показатель составил 271 (50,6%, 95% ДИ 46,3–54,8%), среди женщин 207 (46,5%, 95% ДИ 41,9–51,2%). При анализе распространенности употребления алкоголя среди лиц с разным уровнем АД также не было выявлено достоверных различий ($p = 0,889$) (табл. 1).

Также не было обнаружено достоверных различий между группами по виду употребляемых алкоголь-

ных напитков: в 1 группе употребляли преимущественно пиво 238 человек (28,3%), вино — 129 (15,3%), крепкие спиртные напитки — 42 (5,0%); во 2 группе — 50 (36,0%) употребляли пиво, вино — 15 (10,8%), крепкие спиртные напитки — 4 (2,9%), ($\chi^2 = 5,11$, $p = 0,078$). Частота употребления алкоголя также существенно не различалась между группами ($p = 0,396$) и составила в среднем 1 р/нед. Однако во 2 группе имело место употребление достоверно большего количества алкоголя в неделю 3,75 (2; 7,5) юнита по сравнению с 1 группой — 2,5 (1,25; 5,0) юнита ($p < 0,001$).

Нами было проанализирована субъективная оценка респондентов по употреблению соли. Предпочитали употреблять «несколько пересоленную» пищу 133 (13,6%) обследованных, 706 (72,0%) предпочитали «умеренно соленную» пищу, 142 (14,5%) «обходились практически без соли». При этом среди мужчин была выявлена значительно большая предрасположенность к употреблению соленой пищи, чем среди женщин ($p = 0,005$). Среди мужчин пищевые предпочтения распределились как 114 (21,3%), 368 (68,7%) и 54 (10,1%); среди женщин — 45 (10,1%), 288 (64,7%) и 112 (25,2%) соответственно. Предпочтения по употреблению соли в разных группах обследованных представлены в табл. 1.

Как видно из таблицы 1, среди лиц, страдающих АГ, имеет место значительно более частое употребление пересоленной пищи, чем среди обследованных с нормальным уровнем АД.

Наследственная предрасположенность к АГ наблюдалась в 567 случаях (57,8%, 95% ДИ 54,7–60,9%). Распространенность наследственной предрасположенности была практически одинаковой как среди лиц мужского пола 296 (55,2%, 95% ДИ 51,0–59,4%), так и среди женщин — в 271 (60,9%, 95% ДИ 56,3–65,4%), $p = 0,084$. Распространенность наследственной предрасположенности к АГ в разных группах обследованных представлена в табл. 1.

Таким образом, среди пациентов, страдающих АГ, распространенность наследственной предрасположенности достоверно выше, чем в 1 группе, а при анализе подгрупп 1 группы выявляется тенденция к большей распространенности наследственной предрасположенности к АГ среди обследованных с зарегистрированным высоким нормальным АД.

Регулярные физические нагрузки выполняли 249 обследованных (25,4%), занимались спортом профессионально 59 (6,0%), совсем не выполняли физические упражнения 103 (10,5%), выполняли физические упражнения время от времени (570, 58,1%). Достоверных различий между мужчинами и

женщинами обнаружено не было ($p=0,105$). Физическая активность в разных группах обследованных представлена в табл. 1.

Отмечается значительно большая распространенность полного отсутствия физических нагрузок среди лиц с АГ по сравнению с обследованными, имеющими нормальный уровень АД.

В структуре физических нагрузок преобладали динамические физические нагрузки — 583 человека (66,4%, 95% ДИ 63,2-69,5%). Структура физических нагрузок в разных группах обследованных представлена в табл. 1.

Среди лиц с нормальным АД, как и в общей популяции, преобладают динамические физические нагрузки, однако у пациентов, страдающих АГ, частота статических физических нагрузок наблюдалась достоверно выше. При этом была выявлена тенденция к увеличению распространенности статических физических нагрузок среди лиц с высоким нормальным АД.

Средняя продолжительность ходьбы в сутки среди всех опрошенных составляет 2 (4;3) часа в сутки, достоверных различий в группах с разным АД выявлено не было ($p=0,235$). При этом отсутствует корреляционная связь между продолжительностью ходьбы в сутки и уровнем как САД, так и ДАД ($R_o=0$, $p>0,05$).

Несоблюдение режима дня было выявлено у 577 (58,8%, 95% ДИ 55,7-61,9%) анкетированных, причем среди женщин не соблюдавших режим было достоверно больше — 314 (70,6%, 95% ДИ 66,2-74,7) по сравнению с мужчинами — 263 (49,1%, 95% ДИ 44,8-53,3%), $p<0,001$. Распространенность несоблюдения режима дня в разных группах обследованных представлена в табл. 1.

Среди лиц 2 группы отсутствие режима дня наблюдалось статистически значимо реже, чем среди лиц с нормальным АД.

Средняя продолжительность сна составила 7 (6; 8) часов; среди мужчин — 6,5 (6; 8), среди женщин — 7 (6; 8). Достоверных различий в продолжительности сна между группами по полу и уровню АД обнаружено не было ($p=0,055$, $p=0,349$ соответственно). При этом отсутствует корреляционная связь между продолжительностью сна и уровнем как САД ($R_o=-0,031$), так и ДАД ($R_o=-0,028$), $p>0,05$.

Выраженная реакция на стресс по субъективной оценке респондента имела место у 370 опрошенных (37,7%, 95% ДИ 34,7-40,8%). При этом среди

женщин такая реакция встречалась значительно чаще — 233 (52,4%, 95% ДИ 47,7-57,0%), чем среди мужчин — 137 (25,6%, 95% ДИ 22,0-29,3%), $p<0,001$. Подверженность стрессу в разных группах обследованных представлена в табл. 1.

Значимых различий в распространенности выраженной реакции на стресс между группами с разным уровнем АД выявлено не было.

Выводы:

1. Среди лиц молодого возраста распространенность АГ составляет 14,2%, при этом среди мужчин наблюдается значительно более высокая распространенность АГ (22,2%), чем среди женщин (4,5%), $p<0,05$.
2. Наиболее распространенными факторами риска АГ среди лиц молодого возраста являются избыточная МТ (35,4% мужчин), курение (27,8% мужчин), наследственная предрасположенность к АГ (57,8% опрошенных), несоблюдение режима дня (58,8% обследованных), а также значительная реакция на стресс (37,7% анкетированных).
3. Наиболее значимыми факторами риска АГ для молодых лиц являются избыточная масса тела, курение, избыточное употребление соли, наследственная предрасположенность, гиподинамия.

Ⓐ

Список литературы/References:

1. Rosendorff C., Lackland D.T., Allison M. et al. Treatment of Hypertension in Patients With Coronary Artery Disease: AHA/ACC/ASH scientific statement. Journal of the American College of cardiology. 2015; 65 (18): 1998-2039.
2. Gray L., Lee I.M., Sesso H.D., Batty G.D. Blood pressure in early adulthood, hypertension in middle age, and future cardiovascular disease mortality: HAHS (Harvard Alumni Health Study). Journal of the American College of Cardiology. 2011; 58(23): 2396-2403.
3. Jelakovic B., Zeljkovic-Vrkic T., Pecin I., Dika Z. et al. Arterial hypertension in Croatia. Results of EH-UH study. Acta Med Croatica. 2007; 61(3): 287-292.
4. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2013; 34: 2159-2219.

*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 27.09.2016 г.

С.А. Прибылов, Н.Н. Прибылова, О.Ю. Махова*,
Т.А. Барбашина, Л.В. Самосудова

Курский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней
факультета последипломного образования, Курск, Россия

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ КОНТРОЛЯ И ТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ПО ДАННЫМ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

S.A. Pribylov, N.N. Pribylova, O.Iu. Makhova*, T.A. Barbashina, L.V. Samosudova

Kursk State Medical University Department of Inner Diseases, Faculty of Postgraduate Education, Kursk, Russia

MODERN APPROACH TO ASSESS THE ASTHMA CONTROL AND TREATMENT EFFICACY IN DIFFERENT PHENOTYPES BY ENDOTHELIAL DISFUNCTION

Резюме

Цель: изучить функциональное состояние эндотелия у больных бронхиальной астмой (БА) в зависимости от фенотипа, а так же разработать способ оценки эффективности проводимой терапии. Материалы и методы. 119 больных БА были рандомизированы на группы: с БА атопической формы — 60 человек; 35 больных overlap-синдромом; БА и ожирение — 24 пациента. Определяли эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) и уровень эндотелина-1 (ЭТ-1). Результаты исследования. Признаки эндотелиальной дисфункции (ЭД) наблюдались у пациентов всех фенотипов астмы и были наиболее выражены у больных с overlap-синдромом. При достижении полного контроля БА на фоне противовоспалительной терапии отмечено снижение уровня ЭТ-1 более чем в полтора раза в сравнении с исходными значениями ($0,35 \pm 0,06$ фмоль/мл и $0,64 \pm 0,15$ фмоль/мл, $p < 0,01$). У пациентов с сохраняющимися симптомами астмы статистически значимой динамики параметра не выявлено. Выводы. Изменения функционального состояния эндотелия зависят от периода и тяжести БА, фенотипов заболевания. Определение в динамике уровня ЭТ-1 и ЭЗВД повышает достоверность клинической оценки эффективности базисной противовоспалительной терапии БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, фенотипы астмы, дисфункция эндотелия, эндотелин-1, эндотелийзависимая вазодилатация, ингаляционные глюкокортикостероиды, overlap-синдром.

Abstract

The aim of this study is to measure the level of the endothelin-1 in blood samples and to assess vasoactive function of the endothelial in asthma patients with different phenotypes and to develop the methods of the objective assess of the ongoing treatment. Materials and methods. 119 asthma patients were separated into several phenotypes: patients with atopic asthma (60 pat); patients with ACOS (35 pat); asthma with obesity (24 pat). In all patients endothelium-dependent vasodilation and plasma level of endothelin-1 were assessed. Results. Endothelial dysfunction revealed in all asthma phenotypes. The highest level of the endothelin-1 shown in ACOS patients. In patients which achieved asthma control during three month of the anti-inflammatory therapy showed decreasing of the endothelin-1 level by 1,5 times in comparison with basic level ($0,35 \pm 0,06$ fmol/ml and $0,64 \pm 0,15$ fmol/ml respectively, $p < 0,01$). But in patients with persistent symptoms and/or without lung function improvement the level of the endothelin-1 was not decreased significantly. Conclusions. Change of the functional conditions of the endothelial depend on the time and severity and phenotype of the asthma. The endothelin-1 level and the endothelium-dependent vasodilatation assess on the course of the treatment allow to reveal success of this anti-inflammatory therapy.

Key words: asthma phenotype, asthma, phenotype, endothelial dysfunction, endothelin-1, endothelium-dependent vasodilatation, inhaled corticosteroids, ACOS.

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-1-35-40

БА — бронхиальная астма, ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды, ФВД — функция внешнего дыхания, ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация, ЭД — эндотелиальная дисфункция, ЭТ-1 — эндотелин-1

Роль повреждения эндотелия легочных сосудов в изменении легочного кровообращения при БА уже достоверно доказана [4, 7, 8, 19]. Установлено, что эндотелиоциты непрерывно производят и выделяют большое количество биологически активных факторов, которые участвуют в регуляции местного кровотока и механизмов гемостаза, контролируют процессы воспаления и пролиферации. Под действием хронического воспаления и гипоксемии, наблюдаемых при БА, повреждается эндотелий, нарушается баланс выработки регуляторных субстанций, что провоцирует воспалительно-пролиферативную реакцию в интима и адвентиции легочных сосудов и приводит к изменению сосудистого русла и развитию вторичной хронической вазоконстрикции [24]. Известно, что ЭТ-1 синтезируется в эндотелии легочных сосудов и играет важную роль в патогенезе БА. Элевация концентрации ЭТ-1 связана с прогрессированием гипоксии и способствует дальнейшему ухудшению эндотелиальной функции [1, 3, 5, 13, 14].

В настоящее время проведено много исследований по изучению влияния противовоспалительной терапии на вентиляционную способность легких у больных БА. Однако мало изучено действие ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) на ЭД при астме [9, 13].

Несмотря на большое количество современных лекарственных средств для лечения БА, наблюдается утяжеление заболевания [21, 23]. Низкий уровень контроля над БА может быть связан с ее неоднородностью, наличием различных фенотипов заболевания [20]. Такой подход диктует необходимость персонализированного лечения пациентов с различными фенотипами астмы.

Таким образом, задача по улучшению оценки контроля и терапии различных фенотипов БА требует разработки и использования в практической деятельности новых методов прогнозирования.

Цель: изучить содержание ЭТ-1 в плазме крови и оценить вазоактивную функцию эндотелия у больных БА в зависимости от фенотипа, а так же разработать способ объективизации оценки эффективности проводимой терапии.

Материалы и методы

В исследование включено 119 больных с БА. Пациенты с длительностью заболевания от 5 до 20 лет были рандомизированы на следующие группы: атопическая БА — 60 человек; overlap-синдром — 35 человек; БА и ожирение — 24 пациента. Степень тяжести заболевания выставлена согласно критериям GINA, пересмотр 2015 г. [25]. Пациенты получали

базисную терапию с учетом ступенчатого подхода контроля над астмой.

В группу контроля вошли 30 здоровых респондентов, на момент исследования без признаков заболеваний органов дыхания и системы кровообращения.

Протокол исследования одобрен независимым локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. До начала исследования нами было получено письменное добровольное информационное согласие пациентов.

Всем пациентам проводилось стандартное общеклиническое обследование, определение параметров функции внешнего дыхания (ФВД).

Функция эндотелия оценивалась по методике Celermajer D.S. [10, 24]. За норму эндотелиальной функции принято увеличение диаметра плечевой артерии более 9% от исходного. Меньшее значение, а также парадоксальную вазоконстрикцию считали признаками ЭД. Оценивали уровень ЭТ-1 в этилендиаминтетраацетате-плазме с помощью иммуноферментного анализа [14].

Анализ полученных данных осуществлялся при помощи программного комплекса Statistica 6.0, «Microsoft Excel». Для описания нормально распределенных количественных признаков использовано среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение. Две группы с нормальным распределением количественного признака сравнивались путем определения критерия Стьюдента для независимых групп. Для выявления и оценки связей между изучаемыми показателями использовали непараметрический корреляционный анализ по методу Спирмена.

Результаты исследования

Включенные в исследование пациенты сопоставимы по основным показателям: по полу (преобладали женщины — 57%), возрасту (средний возраст составил $57,1 \pm 1,9$ лет), длительности заболевания ($8,25 \pm 0,2$ лет) и степени тяжести БА (превалировали лица со среднетяжелым течением заболевания). Клиническая характеристика обследованных групп больных представлена в таблице 1.

Изменения основных показателей ФВД отражают особенности механизмов нарушения вентиляционной функции у пациентов разных фенотипов БА. У пациентов с сочетанием ХОБЛ и БА преобладала стабильная бронхообструкция. При сочетании БА с ожирением наблюдался наиболее низкий показатель отношения жизненной емкости легких к должной величине. У пациентов с атопической формой БА

бронхообструкция более вариабельна, выраженность ее зависит от периода обострения или ремиссии.

У больных БА в период обострения отмечалось значительное возрастание уровня вазоконстрикторного агента — ЭТ-1 ($1,72 \pm 0,13$ фмоль/мл); который был статистически достоверно выше, чем у лиц контрольной группы ($0,52 \pm 0,13$ фмоль/мл, $p < 0,01$). Наиболее высокий уровень наблюдался в группе пациентов с тяжелым течением БА ($1,72 \pm 0,13$ фмоль/мл). Уровень ЭТ-1 при обострении среднетяжелой БА был практически в два раза выше, чем в период обострения у больных при легком персистирующем течении заболевания. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Обострение заболевания в подгруппе с тяжелым и среднетяжелым течением БА сопровождалось выраженными вентиляционными нарушениями по обструктивному типу, приводящими к альвеолярной гипоксии, которая, как известно, является мощным индуктором ЭТ-1.

У больных тяжелой и среднетяжелой БА концентрация ЭТ-1 после лечения снизилась, но сохранялась на более высоких цифрах (в диапазоне 1,2 — 1,69 фмоль/мл) по сравнению с группой контроля.

У больных легкой степенью тяжести БА уровень ЭТ-1 после лечения достоверно не отличался от значений контрольной группы.

Уровень эндотелинемии у больных БА прямо коррелировал с частотой приступов удушья и использованием β_2 —агонистов короткого действия ($r = 0,64$; $p < 0,01$). У пациентов с достигнутым полным контролем БА на момент повторного обследования отмечено снижение уровня ЭТ-1 в полтора раза в сравнении с исходными значениями ($1,57 \pm 0,13$ фмоль/мл и $1,05 \pm 0,11$ фмоль/мл соответственно, $p < 0,01$). Вместе с тем у пациентов тяжелой степенью БА с сохраняющимися симптомами и/или отсутствием улучшения бронхиальной проходимости до уровня в период ремиссии статистически значимой динамики параметра в сравнении с исходными данными не выявлено ($1,72 \pm 0,13$ фмоль/мл и $1,69 \pm 0,16$ фмоль/мл соответственно, $p > 0,05$). В группе тяжелой БА наибольшая концентрация ЭТ-1 наблюдалась у больных БА+ХОБЛ и превышала в 5 раз нормальные значения ($1,65 \pm 0,13$ фмоль/мл, $p < 0,01$). У больных с overlap-синдромом с преобладанием БА назначение «тройной» базисной терапии (ИГКС + β_2 агонисты длительного действия + М-холинолитик) вызывало лучший прирост пиковой скорости выдоха, чем удвоение дозы ИГКС. В то время как у больных

Таблица 1. Характеристика пациентов (n=149)
Table 1. Demographics and baseline characteristics of patients (n=149)

Показатель/ Indicator	БА+ХОБЛ/ ACOS n=35	БА и ожирение/ BA obesity-related n=24	Атопическая БА/ Atopic bronchial asthma n=60	Здоровые/ Healthy n=30
Стаж болезни БА, лет/ Length of diseas BA(years)	8,36 $\pm$ 0,3	7,69 $\pm$ 0,2	8,69 $\pm$ 0,2	-
Возраст, лет/Age (years)	58,2 $\pm$ 4,8	55,6 $\pm$ 2,1	57,3 $\pm$ 4,7	48,2 $\pm$ 3,5
ИМТ, кг/м²/Body-mass index (kg/m²)	26,0 $\pm$ 4,5	32,3 $\pm$ 3,9	25,5 $\pm$ 3,7	24,3 $\pm$ 3,3
Пол: женщины /мужчины/Female/Male	22/13	15/9	32/28	21/9
ФВД:				
FEV ₁ , %	44,3 $\pm$ 18,6	81,0 $\pm$ 12,1	65,1 $\pm$ 22,5	100,9 $\pm$ 13,2
FVC, %	73,6 $\pm$ 17,5	72,4 $\pm$ 12,7	88,5 $\pm$ 18,1	103,4 $\pm$ 13,9
VC, %	76,0 $\pm$ 16,2	70,0 $\pm$ 10,5	88,9 $\pm$ 17,1	103,9 $\pm$ 13,2
FEV ₁ /FVC, %	48,1 $\pm$ 12,2	96,1 $\pm$ 10,1	60,5 $\pm$ 13,9	81,3 $\pm$ 5,2
Индекс курения, пачка/лет/ Smoking index,Cigarette pack-year	34,5 $\pm$ 22,6	12,1 $\pm$ 20,8	18,0 $\pm$ 19,9	0

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, FEV1 — объем форсированного выдоха за 1 секунду, FVC — форсированная жизненная емкость, VC — жизненная емкость, FEV1/FVC — индекс Тиффно/BA — Bronchial asthma, ACOS — Asthma–chronic obstructive pulmonary disease (COPD) overlap syndrome, SD — standard deviation, FEV1 — Forced Expiratory Volume in 1 s, FVC- Forced Vital Capacity, VC — Vital Capacity.

Таблица 2. Концентрация ЭТ-1 у больных БА (фмоль/мл)
Table 2. Concentration of endotelin-1 at patients with BA (fmole/ml) [$\pm$ mean (SD)]

Период/ Period	Легкая степень тяжести/ Mild Asthma	Средняя степень тяжести/ Moderate Asthma	Тяжелая степень тяжести/ Severe Asthma	Здоровые/ Healthy
Обострение/Exacerbation	0,89 $\pm$ 0,12**	1,57 $\pm$ 0,13**	1,72 $\pm$ 0,13**	0,52 $\pm$ 0,13
Ремиссия/Remission	0,6 $\pm$ 0,11*	1,2 $\pm$ 0,12**	1,69 $\pm$ 0,16**	

Примечание: * — различия в группе в сравнении с исходными значениями, $p < 0,01$; ** — достоверность различий с контрольной группой, $p < 0,01$ /
Comment: * — differences in group versus baseline values, $p < 0,01$; ** — Significance differences versus control group, $p < 0,01$.

с overlap-синдромом с преобладанием ХОБЛ лучший эффект достигался при меньших дозах ИГКС и дополнении терапии антибиотиками (β -лактамы, фторхинолоны), что подтверждалось достоверным снижением уровня ЭТ-1.

Таким образом, после трехмесячной базисной терапии сохраняющийся высокий уровень пептида в сыворотке крови больных среднетяжелой и тяжелой БА, особенно у пациентов с синдромом перекреста, демонстрирует сохранение активности бронхиального воспаления и служит критерием эффективности проведенной терапии при динамическом наблюдении больных с разными фенотипами астмы, что способствует персонализации терапии.

При оценке состояния ЭЗВД ПА у обследованных пациентов получены следующие результаты. По данным пробы с РГ ЭЗВД у лиц контрольной группы составила в среднем $14,6 \pm 2,4\%$. У больных БА были выявлены признаки дисфункции эндотелия различной степени тяжести, а показатель ЭЗВД по результатам пробы с РГ составил в среднем $4,7 \pm 1,8\%$, что достоверно меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,04$). Только у 4 (6,8%) пациентов БА и ожирением ЭЗВД ПА была в пределах нормальных значений (0 степени). Нарушение ЭЗВД ПА I степени тяжести обнаружены у 22,4% больных БА, II степени — у 44,8%, III степени — у 17,2%, IV степени — 8,8%. Необходимо подчеркнуть, что среди лиц с III и IV степенью ЭЗВД преобладали больные с БА+ХОБЛ: они составили 25 человек из 35 (71%) пациентов этой группы.

Наиболее существенные нарушения сосудодвигательной функции как критерий повреждения эндотелия были у пациентов с фенотипами: БА курильщика, синдром БА–ХОБЛ; наблюдалось достоверное снижение ЭЗВД ($p < 0,04$, $p < 0,001$ соответственно). У пациентов страдающих БА выявлена положительная корреляционная зависимость между ЭЗВД и показателем ОФВ1 ($r = 0,54$; $p < 0,05$). Отмечалось снижение ЭЗВД по мере снижения ПСВ ($r = 0,43$, $p < 0,05$) и ухудшения контролируемости БА ($r = -0,36$, $p < 0,05$). Это подтверждает предположение о вкладе тяжести БА, степени ее контроля и фенотипа заболевания в развитие эндотелиальной дисфункции.

После трехмесячной терапии ИГКС больных с легкой степенью БА ЭЗВД увеличилась на 80,2% ($p < 0,05$), что свидетельствовало об улучшении вазодилатирующих свойств эндотелия ПА. В группе больных тяжелой БА реакция сосуда на окклюзию на фоне терапии достоверно не изменилась.

Анализ уровня ЭТ-1 в зависимости от степени нарушения ЭЗВД выявленной по результатам пробы с РГ, показал, что по мере прогрессирования степени нарушения ЭЗВД параллельно отмечалось

и увеличение уровня этого пептида в крови. Наибольшая концентрация ЭТ-1 выявлена у больных с IV степенью нарушения ЭЗВД ПА ($1,85$ фмоль/мл), а наименьшая — у лиц с I степенью тяжести ЭЗВД ($0,71$ фмоль/мл). У больных со II и III степенью нарушения ЭЗВД уровень ЭТ-1 была в среднем $1,52 \pm 0,11$ и $1,65 \pm 0,12$ фмоль/мл соответственно.

Статистический анализ полученных данных показал, что уровень ЭТ-1 в крови у больных БА с I, II, III и IV степенью нарушения ЭЗВД ПА были достоверно выше, чем у больных БА без нарушения ЭЗВД ПА ($p < 0,05$, $p < 0,04$, $p < 0,01$, $p < 0,004$ соответственно). По результатам корреляционного анализа выявлена отрицательная корреляционная зависимость между степенью нарушения ЭЗВД ПА и концентрацией ЭТ — 1 в сыворотке крови больных БА ($r = -0,68$, $p < 0,04$). Другими словами, по мере ухудшения ЭЗВД ПА наблюдалось и параллельное повышение уровня ЭТ-1 в крови у больных БА.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о наличии выраженных нарушений функции эндотелия у больных БА. Отмечается значимое нарушение ЭЗВД ПА и повышение уровня ЭТ-1. В исследовании мы отметили, что нарушение ЭЗВД ПА и увеличение концентрации ЭТ-1 в сыворотке крови, зависели не только от фенотипа БА, но и в значительной мере от тяжести течения и периода активности обострения заболевания.

Можно констатировать, что выявленные нарушения ЭЗВД ПА и увеличение содержания ЭТ-1 в сыворотке крови у больных БА могут выступать маркерами не только системной ЭД, но и объективно характеризовать тяжесть клинического течения БА. При оценке уровня ЭТ-1 и ЭЗВД ПА у больных различной степенью тяжести БА наблюдались различия в выраженности ЭД связанные с этиопатогенетическими фенотипами БА. Выявление этиологических фенотипов астмы определяет необходимость разных подходов к лечению.

В клинической практике тяжесть БА определяется клиническими критериями заболевания, которые относятся к сфере субъективных ощущений больного и врача, что обуславливает трудности в оценке степени достигнутого контроля над астмой. В связи с этим для индивидуализации терапии и достижения максимально полного контроля БА целесообразно проводить оценку функционального состояния эндотелия. На фоне базисной терапии у лиц с БА снижение уровня ЭТ-1 после трех месяцев лечения в полтора раза и улучшение ЭЗВД в сравнении с исходными значениями позволяет считать назначенные дозы препаратов адекватными тяжести болезни и оценивать проводимую терапию как эффективную. Отсутствие или меньшая динамика показателя свидетельствует о неэффективности терапии и необхо-

димости ее коррекции. Использование данного способа повышает достоверность клинической оценки эффективности базисной противовоспалительной терапии обострения БА и способствует своевременной коррекции терапии.

Выводы

1. Изменения функционального состояния эндотелия зависят от периода и тяжести БА, ее фенотипа.
2. При тяжелом течении заболевания, несмотря на проводимую базисную терапию высокими дозами ИГКС, сохраняется повышение продукции плазменного ЭТ-1, что свидетельствует о персистенции активного системного воспаления и ЭД у этих больных.
3. Установлена отрицательная корреляция между уровнем ЭТ-1 и показателем ЭЗВД ПА и зависимость этой корреляции от степени тяжести и формы БА.
4. Разработан способ оценки эффективности базисной терапии больных с БА по динамике уровня ЭТ-1, как маркера, характеризующего функциональное состояние эндотелия.
5. У больных БА снижение уровня ЭТ-1 в полтора раза и улучшение ЭЗВД ПА являются информативными критериями эффективности медикаментозного воздействия.



Список литературы/ References:

1. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю. и др. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. *Consilium medicum. Сердечная недостаточность*. 2001; 3: 2-7.
Ageev F.T., Ovchinnikov A.G., Mareev V.Yu et al. Endothelial dysfunction and heart failure: pathogenetic communication and possibilities of therapy by inhibitors of angiotensin-converting enzyme. *Consilium medicum. Heart failure*. 2001; 3: 2-7 [in Russian].
2. Андрианова Е.Н., Рывкин А.И., Побединская Н.С. и др. Показатели гемодинамики малого круга кровообращения у больных бронхиальной астмой. Тезисы докладов 10-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. СПб., 2000: 239.
Andrianova E.N., Ryvkin A.I., Pobedinskaya N.S. et al. Hemodynamic's measures of a lesser circulation at patients with bronchial asthma. *Theses of reports of the 10-th National Pulmonological Congress*. SPb., 2000: 239 [in Russian].
3. Белевский А.С. Синдром перекреста бронхиальной астмы хронической обструктивной болезни легких. *Практическая пульмонология*. 2014; 2: 12-19.
Belevsky A.S. Asthma—chronic obstructive pulmonary disease (COPD) overlap syndrome. *Practical pulmonology*. 2014; 2: 12-19 [in Russian].
4. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Гельцер Б.И., Моткина Е.В. Дисфункция эндотелия и болезни органов дыхания. *Терапевтический архив*. 2007; 3: 76-84.
Brodskaya T.A., Nevzorova V.A., Geltser B.I., Motkina E.V. Dysfunction of endothelium and respiratory diseases. *Therapeutic archive*. 2007; 3: 76-84 [in Russian].
5. Боруца С.А., Шахнис Е.Р., Омеляненко М.Г. Роль дисфункции эндотелия в формировании ЛГ у больных БА. *Пульмонология*. 2008; 2: 38-41.
Boruta S.A., Shakhnis E.R., Omelyanenko M.G. Role of the endothelium dysfunction in formation of pulmonary hypertension at patients with bronchial asthma. *Pulmonology*. 2008; 2: 38-41 [in Russian].
6. Вахидова Д.М., Мурадов А.М., Вахидов А.В. Изменения центральной гемодинамики и сократительной функции сердца при тяжелом течении бронхиальной астмы. *Военно-медицинский журнал*. 2008; 9: 71-72.
Vakhidova D.M., Muradov A.M., Vakhidov A.V. Changes of the central hemodynamics and contractile cardiac muscle function at the severe bronchial asthma. *The medical corps journal*. 2008; 9: 71-72 [in Russian].
7. Воронина Л.П. Клинико-диагностическое и прогностическое значение исследования дисфункции эндотелия и ремоделирования миокарда при бронхиальной астме : дис. ... д-ра мед. наук. Астрахань, 2012. 329 с.
Voronina L.P. Clinicodiagnostic and prognostic value of the researching of endothelial dysfunction and remodeling of the myocardium at bronchial asthma: the dissertation of Dr.s of medical sciences. Astrakhan, 2012. 329 p. [in Russian].
8. Гаглошвили Я.К. Клинико-патогенетические особенности формирования легочной гипертензии и сердечно — сосудистых осложнений у больных с бронхиальной астмой : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 21 с.
Gagloshvili Y.K. Clinicopathogenetic features of formation of pulmonary hypertension and cardiovascular complication at patients with bronchial asthma: the dissertation. M, 2009. 21 p. [in Russian].
9. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014 г.). пер. с англ.; под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2015. 148 с.: ил.
The Global Initiative for bronchial asthma (revision of 2014). The translation under the wording of A. S. Belevsky. M.: Russian respiratory society, 2015. 148 p. [in Russian].
10. Иванова О.В., Рогозова А.Н., Балахонova Т.В. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с гипертонической болезнью. *Кардиология*. 1998; 3: 37-41.
Ivanova, O.V., Rogozov A.N., Balakhonov T.V. Definition of sensitivity of the arteria brachialis to the shift voltage on the endothelium as a method of assessment of a condition of an endothelium-dependent vasodilatation by means of ultrasound of high-resolution at patients with idiopathic hypertension. *Cardiology*. 1998; 3: 37-41 [in Russian].
11. Курбачева О.М., Павлова К.С. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины до выбора терапии. *РАЖ*. 2013; 1: 15-21.
Kurbacheva O.M., Pavlov K.S. Phenotypes and endotypes of bronchial asthma: from a pathogenesis and a clinical picture to the therapeutic choice. *Russian Allergology Journal*. 2013; 1: 15-21 [in Russian].
12. Максимович Н.А., Зинчук В.В. Дисфункция эндотелия и ее диагностика. Гродно, 2006: 57-72.
Maksimovich N.A., Zinchuk V.V. The endothelial dysfunction and its diagnostics. Grodno, 2006: 57-72 [in Russian].

13. Прибылов С.А., Жидких Б.Д., Прусакова О.Ю., Мустак А. Легочная гипертензия и диастолическая дисфункция сердца у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ пожилого возраста. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2009; 4: 80–89.
Pribylov S.A., Zhidkikh B.D., Prusakova O.Y., Mustak A. A pulmonary hypertension and diastolic cardiac dysfunction at patients with bronchial asthma and COPD elderly age. The Kursk scientific and practical journal «Man and his health». 2009; 4: 80–89 [in Russian].
14. Прусакова О.Ю. Коррекция эндотелиальной дисфункции, легочной гипертензии у больных с артериальной гипертензией в сочетании с бронхиальной астмой [Электронный ресурс]. Современные проблемы науки и образования : электрон. науч. журн. 2011; 6: URL: <http://www.science-education.ru/100-4957>.
Prusakova O.Y. The correction of the endothelial dysfunction, a pulmonary hypertension at patients with the arterial hypertension in coalition with bronchial asthma [The electronic resource]. Modern problems of science and education: electron. Scientific journal. 2011; 6: URL: <http://www.science-education.ru/100-4957> [in Russian].
15. Прибылов С.А., Прибылова Н.Н., Махова О.Ю., Барбашина Т.А., Красовская А.О. Антигипертензивная терапия у больных с сочетанием гипертонической болезни и бронхиальной астмы. Артериальная гипертензия. 2016; 22(3): 274–281.
Pribylov S.A., Pribylova N.N., Makhova O.Iu., Barbashina T.A., Krasovskaia A.O. Antihypertensive therapy in patients with coexisting hypertension and bronchial asthma. Arterial Hypertension. 2016; 22 (3): 274–281 [in Russian].
16. Bateman E.D., Linnhof A.E., Homik L. et al. Comparison of twice daily inhaled ciclesonide and fluticasone propionate in patients with moderate to severe persistent asthma. Pulm. Pharmacol. Ther. 2008; 21(2): 264–275.
17. Akdis C., Papadopoulos N., Cardona V. Fighting allergies beyond symptoms: The European Declaration on Immunotherapy. Eur. J. Immunol. 2011; 41: 2802–2804.
18. Anderson R., Theron A.J., Gravett C.M. et al. Montelukast inhibits neutrophil pro inflammatory activity by a cyclic AMP dependent mechanism. Brit. J. Pharmacol. 2009; 156(1): 105–115.
19. Celemajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet. 1992; 340: 1111–1115.
20. Global strategy for asthma management and prevention (2015, update) [Electronic resource]. GINA : Global Initiative for Asthma, 2015. URL: http://pharmther.nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2015/10/GINA_Report_2015_Aug11.pdf.
21. Wenzel S.E. The role of leukotrienes in asthma. Prostaglandins Leuk. Essent. Fatty Acids. 2003; 69(2–3): 145–155.
22. Wright J.L., Levy R.D., Churg A. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: current theories of pathogenesis and their implications for treatment. Thorax. 2005; 60: 605–609.

*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 19.09.2016 г.



III ЕЖЕГОДНАЯ МЕЖВУЗОВСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ПСИХОСОМАТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА В РОССИИ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ-2017»

Дата проведения: 23 марта 2017 года

Место проведения: г. Москва, Поликлиника №1 УДП РФ (пер. Сивцев Вражек 26/28),
большой конференц-зал

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в III ежегодной межвузовской научно-практической конференции
«ПСИХОСОМАТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА В РОССИИ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ-2017»

Электронная регистрация

Предусмотрена предварительная электронная регистрация участников на сайте конференции
www.forum-moscow.com.

Материалы и тезисы

Конференции будут опубликованы в Сборнике материалов, размещенном в базе данных РИНЦ.

Требования к тезисам: шрифт Times New Roman, 12 шр., интервал полуторный, объем — до 3 600 знаков с пробелами и заголовком. Заглавие, авторы и учреждения, где выполнена работа, указываются на русском и английском языке.

Тезисы должны содержать **разделы:** актуальность, цель, материалы и методы, результаты, заключение/выводы.

Прием тезисов: до 19 февраля (включительно) 2017 г. по e-mail: melkorcord@mail.ru и sar_2003@mail.ru

Оплата за публикацию НЕ взимается.

Организационный комитет конференции

Н.Т. Вату́тин^{1,2}, М.И. Зинкович^{*1}, Е.Д. Якубенко¹¹ — Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Украина² — Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМНУ, Донецк, Украина

РОЛЬ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ КОНТРАСТ- ИНДУЦИРОВАННЫХ НАРУШЕНИЙ ФИЛЬТРАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

N.T. Vatutin^{1,2}, M.I. Zinkovych^{*1}, E.D. Yakubenko¹¹ — Donetsk National medical university named after M. Gorky, Donetsk, Ukraine² — V. Gusak Institute of the urgent and reconstructive surgery, Donetsk, Ukraine

THE ROLE OF FREE RADICAL OXIDATION IN THE DEVELOPMENT OF CONTRAST-INDUCED DISORDERS OF RENAL FILTRATION

Резюме

Цель. Выяснить наличие связей между особенностями состояния системы свободно-радикального окисления (СРО) и риском и выраженностью торможения клубочковой фильтрации у пациентов после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). **Материал и методы.** Оценивали реакции системы СРО у пациентов с разной степенью выраженности угнетения клубочковой фильтрации. Интенсивность перекисного окисления липидов оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах пациентов. **Результаты.** Почти у всех 59 больных с ОКС после ЧКВ наблюдали разной степени выраженности угнетение почечной фильтрации. Среднее значение МДА статистически значимо, при $p=0,032$, возросло с $10,3 \pm 1,7$ мкмоль/г до $11,0 \pm 1,8$ мкмоль/г. В группе пациентов с выраженным торможением клубочковой фильтрации прирост МДА был статистически достоверно выше ($p < 0,001$). **Заключение.** Результаты указывают на значимую роль свободно-радикальных процессов в патогенезе угнетения фильтрационной функции почек.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, чрескожное коронарное вмешательство, фильтрационная функция почек, свободно-радикальное окисление.

Abstract

Aim. To find out the links between the state of system and the risk and severity of impairment of renal function in patients after percutaneous coronary intervention (PCI). **Material and methods.** The free radical oxidation system's response was assessed in patients with different degree of severity of the glomerular filtration impairment. The intensity of lipid peroxidation was evaluated by the concentration of malondialdehyde (MDA) in the red blood cells of patients. **Results.** Almost all 59 patients after PCI were observed with various degree of inhibition of renal filtration. The mean value of MDA significantly ($p = 0,032$) increased from $10,3 \pm 1,7$ mmol/g to $11,0 \pm 1,8$ mmol/g. The level of MDA was significantly higher ($p < 0,001$) in the group of patients with more severe inhibition of glomerular filtration. **Conclusion.** The results indicate the important role of free radical processes in the pathogenesis of renal function impairment.

Key words: Acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, renal filtration, free radical oxidation.

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-1-41-45

МДА — малоновый диальдегид, ОАА — общая антиокислительная активность, ПОЛ — перекисное окисление липидов, РКС — рентгенконтрастные средства, СК — сывороточный креатинин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СОД — супероксиддисмутаза, СРО — свободно-радикальное окисление, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства

Введение

Использование в кардиологической практике технологий с внутрисосудистым введением рентгенконтрастных средств (РКС) сопровождается увеличением количества случаев развития контраст-индуцированных нарушений почечной функции [1].

В патогенезе угнетения клубочковой фильтрации, помимо прямого повреждающего действия РКС, важная роль принадлежит системным реакциям организма пациентов, как на основное заболевание, так и на проводимые диагностические и терапевтические вмешательства. Так, активация свободно-радикальных реакций может выступать в качестве относительно самостоятельного повреждающего фактора [7, 6].

Целью работы явилось выяснение наличия связей между особенностями состояния системы СРО и риском и выраженностью торможения клубочковой фильтрации после ЧКВ у пациентов с ОКС.

Материал и методы

Исследование проводили на пациентах, госпитализированных urgently с клиническими признаками острого нарушения коронарного кровообращения в отделение неотложной кардиологии и тромболизиса Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака (г. Донецк).

В наблюдение включили 59 пациентов с ОКС в возрасте от 40 до 90 лет. У всех пациентов в анамнезе имелись данные об ишемической болезни сердца и гипертонической болезни, требовавшей фармакологической коррекции. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения явились: временной интервал от появления загрудинной боли до поступления в стационар — более 12 часов; уровень креатинина в сыворотке крови при поступлении в стационар — выше 115 мкмоль/л; степень гликирования гемоглобина — выше 6,5%; указания в анамнезе на внутрисосудистое использование йодсодержащих РКС в течение 30 дней до госпитализации; на острые и хронические заболевания почек; на наличие сахарного диабета. Также исключали пациентов с острыми бактериальными и вирусными инфекциями, хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации и злокачественными новообразованиями.

Всем пациентам проводили ЧКВ с внутрисосудистым введением йодсодержащих РКС на основе йопромида в дозе от 100 до 600 мл. Дважды, при поступлении в стационар и на 2-6 сутки после проведения ЧКВ, оценивали уровень сывороточного

креатинина (СК) и рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта-Голта. На основании данных о приросте уровня СК судили о выраженности у пациентов торможения фильтрационной функции почек. При этом изменения почечной фильтрации в пределах одного стандартного отклонения (10,1 мкмоль/л) средней величины показателя при поступлении в стационар (98,2 мкмоль/л) — то есть на 10,3%, — рассматривали как незначительные, соответствующие дисперсии распределения показателя фильтрационной функции почек у включенных в наблюдение пациентов с ОКС. В случаях, когда уровень СК увеличивался на 10,3% — 24,9%, пациентов относили к подгруппе с умеренным торможением почечной фильтрации. Пациентов с приростом СК на 25% и более относили к подгруппе с выраженным угнетением клубочковой фильтрации. Эта подгруппа, согласно принятым Стандартам, соответствовала критериям диагностики «контраст-индуцированной нефропатии» [8].

Дополнительно двукратно оценивали интенсивность свободно-радикальных процессов (содержание малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах) и мощность антиокислительного потенциала по показателям активности супероксиддисмутазы (СОД) и общей антиокислительной активности (ОАА) сыворотки крови пациента [3, 4].

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием стандартного пакета программ STATISTICA (StatSoft.Inc., версия 10.0). Цифровой материал представлен в виде средних арифметических (M) и их стандартных отклонений (δ). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Исследование, дизайн которого был одобрен этическим комитетом Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, соответствовало этическим принципам проведения клинических испытаний и полностью исключало ущемление интересов больного и нанесение вреда его здоровью. Конфликт интересов у авторов отсутствует.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика пациентов при поступлении в стационар представлена в таблице 1.

Результаты показали, что почти у всех пациентов с ОКС отмечалось угнетение фильтрационной функции почек после проведения ЧКВ. Исходный уровень СК в среднем составил $97,1 \pm 10,0$ мкмоль/л, а средний показатель СКФ — $78,4 \pm 19,2$ мл/мин/1,73 м². За период наблюдения в стационаре оба эти показа-

теля изменились статистически значимо. Содержание СК возросло почти на 18% ($p<0,001$) и достигло значений $114,3\pm 16,6$ мкмоль/л. Соответственно, расчетный показатель СКФ снизился почти на 14% ($p=0,002$) — до $67,5\pm 18,8$ мл/мин/1,73м².

При этом степень выраженности угнетения почечной фильтрации после проведения процедуры ЧКВ у обследованных пациентов различалась (рисунк 1).

Несущественные, менее 10,3% от исходного уровня, колебания клубочковой фильтрации наблюдали

почти у 40% пациентов. Примерно в стольких же случаях (39% пациентов) отмечено умеренное торможение почечной фильтрации — уровень креатинина в сыворотке крови увеличивался на 10,3% — 24,9% по отношению к значениям показателя на момент поступления в стационар. У остальных 14 пациентов (почти 24% случаев) в течение 2-6 суток после ЧКВ уровень СК превысил исходные значения на 25% и более.

Учитывая тяжесть основного заболевания и произведенные вмешательства, включающие и внутрисосудистое введение РКС, период выбранного наблюдения характеризовался интенсификацией СРО.

Показатель МДА, отражающий скорость липопероксидации, статистически значимо, при $p=0,032$, возрастал с $10,3\pm 1,7$ мкмоль/г при поступлении в стационар до $11,0\pm 1,8$ мкмоль/г на 2-6 сутки после проведения ЧКВ.

Соответственно распространенным представлениям о системно-антисистемных взаимоотношениях между про- и антиоксидантными механизмами [2], следовало бы ожидать у наших пациентов либо истощения антирадикальной защиты, либо же, как проявление адаптивных реакций, напротив, повышение мощности ее компонентов [5]. Однако таких закономерностей в настоящем исследовании отмечено не было. Средний показатель ОАА сыворотки крови на 2-6 сутки после ЧКВ статистически достоверно не отличался от такового при поступлении в стационар — $52,1\pm 8,3\%$ и $50,6\pm 9,3\%$, соответственно ($p=0,342$). Активность СОД имела лишь тенденцию к снижению — $51,4\pm 24,2$ Е при поступлении и $46,6\pm 19,8$ Е на 2-6 сутки после ЧКВ; различия статистически незначимы — $p=0,241$.

С другой стороны, нельзя исключить, что причиной отмеченной интенсификации перекисного окисления (оценивали по приросту уровня МДА) может выступать недостаточность других, не изученных в настоящей работе, компонентов антирадикальной защиты организма. Таких как активность каталазы, глутатионпероксидазы, обеспеченность организма витаминами и промежуточными продуктами метаболизма с антиоксидантными свойствами.

Риск развития нарушений фильтрационной функции почек статистически достоверно не связан с предшествующим состоянием окислительно-противоокислительной системы. Между интенсивностью перекисного окисления липидов (ПОЛ) — значения МДА при поступлении в стационар — и показателями прироста креатинина не обнаружено статистически значимой корреляционной связи; соответствующий парный коэффициент корреляции составил всего 0,101, при $p=0,444$.

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика пациентов
Table 1. Baseline clinical characteristics of the patients

Показатель/ Index	Значение/ Value
Мужчин/ Men, n (%)	39 (66,1)
Возраст/Years old, M $\pm$ σ , лет	64,3 $\pm$ 8,5
Индекс массы тела/Body mass index, M $\pm$ σ , %	29,9 $\pm$ 3,5
Объем вводимого контраста/The volume of contrast agent administered, M $\pm$ σ , мл	229,3 $\pm$ 59,3
Гликированный гемоглобин/ Glycosylated hemoglobin, M $\pm$ σ , %	4,9 $\pm$ 0,94
Фракция выброса левого желудочка/ Left ventricular ejection fraction, M $\pm$ σ , %	50,3 $\pm$ 9,4
Доля пациентов с фракцией выброса левого желудочка/The proportion of patients with left ventricular ejection fraction $\leq$ 45%, n (%)	22(37,3)

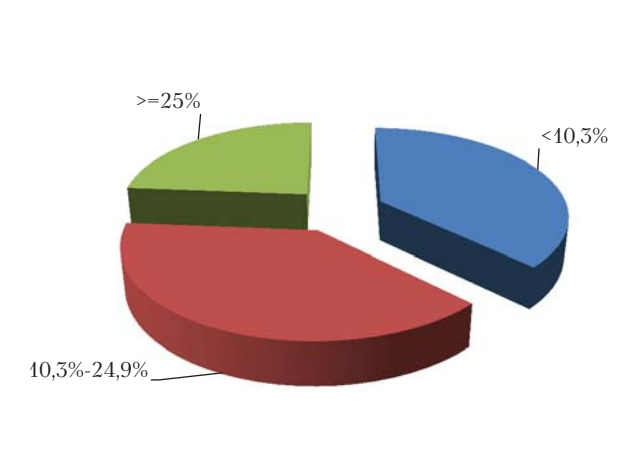


Рисунок 1. Распределение 59 пациентов с острым коронарным синдромом по выраженности торможения фильтрационной функции почек (на графике в %% от уровня при поступлении в стационар) на 2-6 сутки после проведения чрескожных коронарных вмешательств
Figure 1. Distribution of 59 patients with acute coronary syndrome on expressiveness of inhibition filtration renal function (in the graph in %% of the level on admission to hospital) for 2-6 hours after percutaneous coronary interventions (PCI)

С другой стороны, значения показателей прироста креатинина на 2-6 сутки после проведения ЧКВ статистически значимо, при $p < 0,001$, коррелируют с уровнями накопившегося за этот же период МДА в эритроцитах пациентов (рисунок 2). Соответствующий коэффициент парной корреляции составил $=0,527$.

Учитывая обнаруженный факт такой корреляционной связи, дополнительно сопоставили средние показатели содержания МДА в эритроцитах в под-

группах пациентов, различающихся выраженностью угнетения фильтрационной функции почек (рисунок 3).

Оказалось, что у пациентов, как с несущественными ($<10,3\%$), так и с умеренными ($10,3\%-24,9\%$) изменениями почечной фильтрации на 2-6 сутки после проведения ЧКВ, практически не изменялось содержание МДА в эритроцитах.

Исходный, при поступлении в стационар, уровень МДА в данных подгруппах составил $10,08 \pm 1,30$ мкмоль/г и $9,93 \pm 1,84$ мкмоль/г, соответственно.

И, напротив, у пациентов с выраженным торможением ($>25\%$) фильтрационной функции почек уровень МДА увеличивался на $18,2\%$ по отношению к исходным значениям — $13,00 \pm 1,13$ мкмоль/г и $11,02 \pm 1,36$ мкмоль/г, соответственно. Среднее значение МДА в этой подгруппе пациентов статистически достоверно выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с несущественным и умеренным угнетением почечной фильтрации.

Сопоставление этих трех подгрупп пациентов, различающихся степенью торможения клубочковой фильтрации, показало отсутствие на 2-6 сутки после проведения ЧКВ статистически значимых отличий в значениях изученных показателей антиоксидантной системы — в активности СОД и в показателе ОАА сыворотки крови.

Еще более тесные ($r = +0,572$) и также статистически достоверные корреляционные связи обнаружены и для пары относительных показателей, характеризующих прирост за выбранный период наблюдения уровня креатинина в сыворотке крови и МДА в эритроцитах обследованных пациентов.

С другой стороны, не обнаружено сколь-либо значимой корреляционной связи между выраженностью торможения фильтрационной функции почек и изученными характеристиками антиоксидантного потенциала обследованных пациентов. Коэффициенты парной корреляции значений показателей прироста креатинина на 2-6 сутки после проведения ЧКВ колебались от $-0,047$ (для изменения ОАА) до $-0,243$ (для степени изменения активности СОД).

Ограничениями данного исследования следует считать небольшой объем обследованного контингента, отсутствие группы сравнения, игнорирование особенностей проведенной терапии.

Таким образом, полученные результаты указывают на значимую роль свободно-радикальных процессов в патогенезе угнетения фильтрационной функции почек.

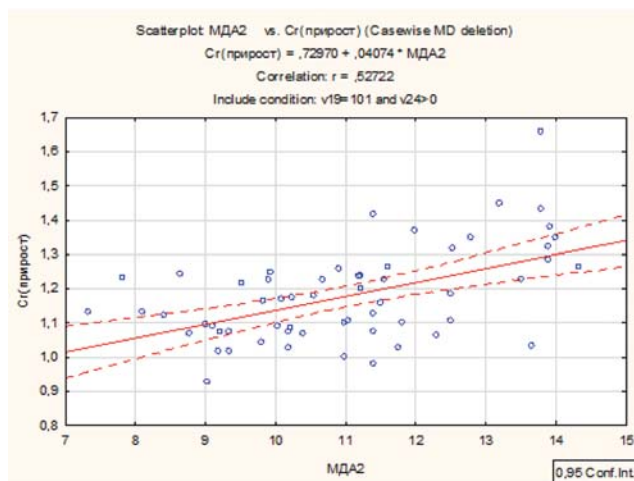


Рисунок 2. Зависимость степени прироста креатинина от содержания МДА (мкмоль/г белка) в эритроцитах на 2-6 сутки после чрескожного коронарного вмешательства у 59 пациентов с острым коронарным синдромом.

Figure 2. Dependence of the degree of increase in creatinine of MDA content (mol/g protein) in erythrocytes for 2-6 days after PCI in 59 patients with acute coronary syndrome.

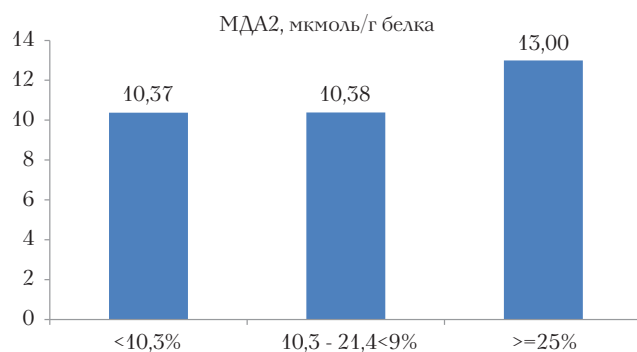


Рисунок 3. Средние показатели содержания МДА в эритроцитах на 2-6 сутки после проведения чрескожных коронарных вмешательств у пациентов, различающихся степенью торможения фильтрационной функции почек.

Figure 3. Average indices MDA content in the erythrocytes for 2-6 hours after PCI in patients with different degrees of inhibition filtration renal function.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют, что индивидуальности особенности активации системы свободно-радикального окисления участвуют в патогенетических механизмах торможения клубочковой фильтрации у пациентов с острым коронарным синдромом, подвергавшихся процедуре чрескожного коронарного вмешательства.

А

Список литературы/ References:

1. Волгина Г.В. Контраст индуцированная нефропатия: патогенез, Факторы риска, стратегия профилактики. Нефрология и диализ. 2006; 8(1): 69-77.
Volgina G.V. Contrast-induced nephropathy: pathogenesis, risk factors, prevention strategy. Nefrologiya i dializ. 2006; 8(1): 69-77 [in Russian].
2. Зыблев С.Л., Дундаров З.А., Зыблева С.В. Состояние баланса антипрооксидантной системы организма в условиях острой циркуляторной гипоксии (обзор литературы). Хирургия Восточная Европа. 2016; 17(1): 131-143.
Zyblev S.L., Dundarov Z.A., Zybleva S.V. The balance of antioxidant system of the body in conditions of acute circulatory hypoxia (review). Khirurgiya Vostochnaya Evropa. 2016; 17(1): 131-143 [in Russian].
3. Клебанов Г.И., Владимиров Ю.А., Белов Л.Ц. Иницирование перекисного окисления липидов мембран липосом активированными полиморфноядерными лейкоцитами крови. Бюлл. экспер. биол. 1988; 6: 674-676.
Klebanov G.I., Vladimirova Yu.A., Belov L.Ts. Initiation of lipid peroxidation of liposome membranes by activated polymorphonuclear leukocytes. Byull. eksper. biol. 1988; 6: 674-676 [in Russian].

4. Макаревич О.П., Голиков П.П. Активность супероксиддисмутазы в острый период различных заболеваний. Лаб. дело. 1983; 6: 24-27.
Makarevich O.P., Golikov P.P. Superoxide dismutase activity in the acute phase of various diseases. Lab. delo. 1983; 6: 24-27 [in Russian].
5. Стахнева Е.М., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Каменская О.В., Садовский Е.В., Кургузов А.В., Чернявский А.М., Рагино Ю.И. Оценка окислительного стресса и степени антиоксидантной способности у пациентов с коронарным атеросклерозом. Молекулярная медицина. 2016; 14(2): 56-59.
Stakhneva E.M., Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Kamenskaya O.V., Sadovskii E.V., Kurguzov A.V., Chernyavskii A.M., Ragino Yu.I. Estimation of the degree of oxidative stress and antioxidant capacity in patients with coronary atherosclerosis. Molekulyarnaya meditsina. 2016; 14(2): 56-59 [in Russian].
6. Barbieri L., Verdoia M., Schaffer A., Cassetti E., Marino P., Suryapranata H., De L.G. Uric acid levels and the risk of Contrast Induced Nephropathy in patients undergoing coronary angiography or PCI. Nutr. Metab Cardiovasc. Dis. 2015; 25(2): 181-186.
7. Devrim E., Cetin M., Namuslu M., Erguder I.B., Cetin R., Durak I. Oxidant stress due to non ionic low osmolar contrast medium in rat kidney. Indian J. Med. Res. 2009; 130(4): 433-436.
8. Mehran R., Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. Kidney Int. Suppl. 2006; 100: S11-S15.

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 31.05.2016 г.

Острое повреждение почек рентгенконтрастными препаратами — Контраст-индуцированная нефропатия

В течение последних лет значительно рентгенконтрастных препаратов (РКП) при проведении урографии, ангиографии, компьютерной томографии и операционных процедур. Ежегодно в мире используется более 80 миллионов доз РКП, но, несмотря на использование более новых и менее нефротоксичных препаратов, риск контраст-индуцированной нефропатии (КИН) остается значительным, особенно среди пациентов с предшествующим нарушением функции почек. КИН является серьезной причиной острого повреждения почек и представляет собой актуальную проблему в клинической практике.

1.Определение

Контраст-индуцированная нефропатия — ятрогенное острое повреждение почек (ОПП), возникающее после внутрисосудистого введения рентгеноконтрастного препарата, при исключении других альтернативных причин.

Рекомендации

1.1. Для диагностики КИН целесообразно использовать международную систему классификации ОПП (KDIGO) (1С) с оценкой стадии тяжести (НГ). КИН диагностируется при наличии одного из критериев:

- повышение креатинина сыворотки (SCr) на $\geq 26,5$ мкмоль/л от исходного уровня в течение 48 часов или
- повышение SCr в 1,5 раза по сравнению с известным исходным уровнем в течение недели до исследования.

Если значения SCr в течение недели до исследования не известны, то используется наименьшее его значение в течение 3 месяцев.

Комментарий

Контраст-индуцированная нефропатия традиционно определялась как повышение SCr на 25% или на 44 мкмоль/л по сравнению с исходным значением. Критерии ОПП KDIGO являются более жесткими и позволяют диагностировать первую стадию ОПП при повышении SCr на 26 мкмоль/л. Критерии ОПП не были изучены применительно к КИН, но рекомендованы для определения ОПП вне зависимости от этиологии. В случае КИН определение ОПП основывается на изменении уровня SCr, так как критерий олигурии (диурез менее 0,5 мл/час/кг массы тела в течение >6 часов) не распространяется на многие случаи КИН потому, что проведение инфузионной терапии с профилактической целью до и после процедуры увеличивает объем мочи. Клиническое течение КИН зависит от исходной функции почек, сопутствующих факторов риска, степени гидратации и других факторов. Обычное течение КИН проявляется преходящим бессимптомным повышением SCr в течение 24-48 часов после внутрисосудистого введения йодсодержащего РКП, достигает максимума через 3-5 дней, возвращается к исходному уровню через 7-10 дней, но может сохраняться до 3 недель. Для диагноза КИН необходимо исключение других причин ОПП, так как небольшое увеличение SCr выявляется у 8-35% госпитализированных пациентов и в отсутствие контрастного исследования.

Волгина Г.В., Козловская Н.Л., Щекочихин Д.Ю.
Клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению контраст-индуцированной нефропатии.
http://nonr.ru/?page_id=3178

**Е.С. Левицкая*¹, М.М. Батюшин¹, Е.О. Головинова^{1,2},
В.В. Гульченко^{1,2}, А.В. Хрипун^{1,2}**

¹— Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра внутренних болезней № 2, Ростов-на-Дону, Россия

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

ВЛИЯНИЕ ДИСБАЛАНСА ВОДНЫХ СРЕД ОРГАНИЗМА И ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА И РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

**E.S. Levitskaya*¹, M.M. Batiushin¹, E.O. Golovinova^{1,2},
V.V. Gul'chenko^{1,2}, A.V. Khripun^{1,2}**

¹— State Educational Institution of Higher Professional Education "Rostov State Medical University" Russian Ministry of Health, Department of Internal Medicine № 2, Rostov-on-Don, Russia

²— State budgetary institution Rostov region "Rostov Regional Hospital" cardiology department № 1 (urgent), Rostov-on-Don, Russia

EFFECT IMBALANCE AQUEOUS BODY FLUIDS, AND RENAL DYSFUNCTION, CARDIOVASCULAR SURVIVAL IN PATIENTS AFTER AN ACUTE CORONARY SYNDROME, MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

Резюме

Цель. Анализ нарушения баланса водных сред организма на прогноз сердечно-сосудистых осложнений в позднем периоде после острого коронарного синдрома (ОКС) и реваскуляризации миокарда с учетом показателей почечной функции. **Материалы и методы.** В исследование включены 120 пациентов с ОКС, среди которых у 68 пациентов была выявлена нестабильная стенокардия, у 52 больных — острый инфаркт миокарда. Всем больным выполнялась реваскуляризация миокарда. Регистрировалось наличие альбуминурии в диапазоне 30-300 мг/л и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Производился расчет показателей водных сред организма — объемов общей воды (ООВ), общей жидкости, внутриклеточной жидкости (ОВвнутрикж), внеклеточной жидкости. Конечной точкой исследования являлось наличие сердечно-сосудистых осложнений в течение 6 месяцев после ОКС. **Результаты.** Установлено, что наличие и величина альбуминурии достоверно повышают риск достижения конечной точки исследования. У пациентов, имеющих СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² изучаемый риск выше на 17,1%, по сравнению с больными с СКФ выше данного предела. Анализ распределения водных сред организма показал достоверное увеличение средних показателей ООВ и ОВвнутрикж. С помощью статистического анализа выживаемости установлено повышение риска развития сердечно-сосудистых осложнений в позднем периоде после ОКС у пациентов, имеющих повышение ОВвнутрикж на этапе развития коронарной катастрофы. **Заключение.** В результате проведенного исследования продемонстрирована прогностическая значимость в стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений не только наличия альбуминурии, но и ее уровня и величины СКФ менее 60 мл/мин/1,73м². Перераспределение водных сред организма в виде повышения ОВвнутрикж является маркером неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений в позднем периоде после ОКС. Представленные данные указывают на необходимость всестороннего, комплексного анализа

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

имеющихся патогенетических изменений, возникающих при ОКС, а также преморбидного факторного статуса пациентов для улучшения стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде после сердечно-сосудистой катастрофы.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, альбуминурия, скорость клубочковой фильтрации, водный баланс организма, импедансометрия.

Abstract

Objective. Analysis imbalance aqueous body fluids on the prognosis of cardiovascular events in the late period after an acute coronary syndrome (ACS) and myocardial revascularization based on indicators of renal function. **Materials and methods.** The study included 120 patients with ACS, including unstable angina was diagnosed in 68 patients, 52 patients — acute myocardial infarction. All patients underwent myocardial revascularization. To register the presence of albuminuria in the range of 30-300 mg/l, and glomerular filtration rate (GFR). It makes calculations indicators aqueous body fluids — the total volume of water (TVW), the total fluid, intracellular fluid (IF), extracellular fluid. The endpoint of the study was the presence of cardiovascular complications within 6 months after ACS. **Results.** It is found that the presence and magnitude of albuminuria was significantly increase the risk of the end point of the study. In patients with GFR less than 60 mL/min/1,73m² studied the risk is higher by 17.1%, compared with patients with a GFR above this limit. Analysis of the distribution of the water body fluids showed a significant increase in the average TVW and IF. Through statistical analysis of survival found an increased risk of cardiovascular complications in the late period after ACS in patients who have an increase IF on the stage of development of coronary catastrophe. **Conclusion.** The study demonstrated the predictive value to stratify cardiovascular disease risk, not only the presence of albuminuria, but its level and value of GFR less than 60 mL/min/1,73m². Redistribution of aqueous body fluids in the form of increased IF is a marker of adverse cardiovascular events in the late period after ACS. These data indicate the need for a comprehensive and integrated analysis of existing pathogenetic changes occurring in ACS, as well as the status of the patients premorbid factor for improving risk stratification of cardiovascular complications in the long term after a cardiovascular accident.

Keywords: acute coronary syndrome, albuminuria, glomerular filtration rate, fluid balance of the body, impedancemetry.

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-1-46-54

АЛ — альбумин, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, НС — нестабильная стенокардия, ОВнеклЖ — объем внеклеточной жидкости, ОВнутриклЖ — объем внутриклеточной жидкости, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ООВ — общий объем воды, ООЖ — объем общей жидкости, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка

Введение

Термин острого коронарного синдрома (ОКС) имеет собирательное значение и включает в себя такие заболевания как нестабильная стенокардия (НС) и острый инфаркт миокарда (ОИМ). Данные заболевания имеют общность этиопатогенетических факторов и характеризуются неблагоприятным прогнозом развития сердечно-сосудистых осложнений фатального и нефатального характера. Анализ статистических данных мирового уровня демонстрирует первенство в структуре смертности от хронических неинфекционных заболеваний острой сердечно-сосудистой катастрофы [9]. Более того, известно, что тяжесть последствий ОКС обуславливает значительное повышение количества пациентов, имеющих стойкую утрату трудоспособности, и что особенно важно, среди больных молодого возраста.

Необходимо отметить, что ранняя диагностика и коррекция патофизиологических состояний, протекающих при острой ишемии миокарда, позволяет в большинстве случаев снизить риск развития как ранних, так и поздних осложнений, наиболее значимыми среди которых являются кардиогенный шок, с формированием отека легких, а также развитие почечной дисфункции. Основу ранних осложнений острой ишемии миокарда составляет развитие гипергидратационных синдромов и гиперволемии. Многие исследователи отмечают развитие нарушений водного баланса организма при

ОКС, протекающих без явных клинических признаков, и формирующие высокий риск сердечно-сосудистых осложнений [6]. Ряд проведенных научно-исследовательских работ свидетельствует о наличии субклинических нарушений водного баланса у пациентов с острой ишемией миокарда. Shochat M. et al в 2011 году выделили группу пациентов с ОКС и высоким риском развития отека легких на основании изучения параметров, указывающих на повышенное сопротивление в легочной ткани [19]. В исследование было включено 40 здоровых добровольцев и 624 пациента с ОИМ без клинических и рентгенологических признаков острой сердечной недостаточности. Всем пациентам было выполнено импедансное исследование сопротивления в легочной ткани, полученное на основании данных поперечного распределения электромагнитной энергии через грудную клетку, а также проводилась рентгенография легких для контроля отсутствия признаков застоя в малом круге кровообращения. Динамический контроль указанных исследований проводили через 94 ± 42 часа. По результатам проведенного исследования авторы установили, что среди здоровых добровольцев максимальное отклонение от первоначального измерения составило $<6\%$ ($p > 0,05$), тогда как в группе больных с ОИМ отмечалось снижение показателей импеданса $\leq 12\%$ ($p < 0,001$). Более того, у 136 пациентов с развившейся острой сердечно-сосудистой недостаточностью и на ее пике данные показатели прогрессивно уменьшались от исходного уровня (на $19,9\%$ ($p < 0,001$) и

35,8% ($p < 0,0001$) соответственно). Примечательным является и то, что по мере купирования осложнений, показатели импедансного измерения возвращались к исходному уровню.

Интересной представляется оценка поздних осложнений на основании данных водного статуса организма у пациентов с острой ишемией миокарда. Предпосылками к получению достоверных результатов исследования является наличие патологических процессов при ОКС, приводящих к активизации системы цитокинов, провоспалительных медиаторов, и других продуктов оксидативного стресса, потенцирование действия которых происходит в условиях наличия гидратационных изменений организма. Следствием данных патофизиологических процессов в большинстве случаев является ремоделирование кардиомиоцитов и изменение функциональной способности миокарда в целом.

Оптимизация существующих систем стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ОКС на основании выявления новых и уточнения влияния известных факторов риска является актуальной задачей научно-исследовательской деятельности и профилактической медицины.

Целью исследования являлась оценка влияния нарушений баланса водных сред организма на прогноз сердечно-сосудистых осложнений в позднем периоде после ОКС и реваскуляризации миокарда с учетом показателей почечной функции.

Материалы и методы

Критерием включения в исследование являлось выполнение коронароангиографии, с последующей хирургической реваскуляризацией миокарда — стентированием коронарных артерий.

Установление диагноза острого инфаркта миокарда осуществлялся на основании наличия повышенных показателей маркеров некроза миокарда (КФК-МВ и/или тропонин I). Кроме того, по результатам коронароангиографии определялось наличие коронарной артерии, обуславливающей формирование острой ишемии миокарда.

На основании обследования, анализа первичной медицинской документации, клинико-анамнестических данных, а также результатов лабораторно-инструментальной диагностики у всех исследуемых пациентов определяли наличие традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и выполняли оценку тяжести их заболевания.

У всех включенных в исследование пациентов выявляли наличие маркеров почечной дисфункции,

определяющих сердечно-сосудистый риск. В качестве показателей нарушения функции почек были выбраны альбуминурия в диапазоне экскреции альбумина (АЛ) с мочой 30–300 мг/л и скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Наличие АЛ устанавливали полуколичественным способом с помощью тест-полосок в свежесобранной утренней порции мочи. Изменение цвета тест-полоски сравнивали с аналоговой шкалой, предоставленной фирмой производителем и регистрировали наличие и величину альбумина в моче. Диапазон величин АЛ на шкале фирмы производителя тест-полосок составляет 30, 100, 300 мг/л. Величину СКФ определяли расчетным способом по формуле СКД-ЕРІ, на основании показателей сывороточного креатинина, уровень которого устанавливали в лаборатории Ростовской областной клинической больницы калориметрическим методом.

Анализ распределения водных сред организма проводили с помощью метода биоимпедансопектрометрии с использованием 4 пар электродов, которые накладывали на верхние и нижние конечности. Для проведения исследования использовался анализатор водных секторов организма «Диамант», (г. Санкт-Петербург). Исследование параметров распределения жидкости в организме осуществлялось перед реваскуляризацией миокарда, т.е. при включении пациентов в исследование. Показателями, на основании которых изучался баланс водных секторов организма, являлись общий объем воды (ООВ), объем общей жидкости (ООЖ), объем внутриклеточной жидкости (ОВ_{внутриклЖ}), объем внеклеточной жидкости (ОВ_{внеклЖ}). Указанные показатели определяли индивидуально для каждого пациента включенного в исследование с помощью статистической обработки результатов измерений биоимпедансопектрометра, при помощи компьютерной программы «Анализ состава тела и водного баланса», входящей в комплект фирмы-производителя анализатора.

Комбинированной конечной точкой исследования было принято считать наличие сердечно-сосудистых осложнений спустя 6 месяцев после ОКС, таких как смерть, наличие повторных ОКС и впервые возникшие нарушения ритма сердца. Решение о включении нарушения ритма сердца к общепринятым критериям конечных точек исследования (смерть, повторные ОКС) было принято на основании статистических данных, указывающих на высокую частоту аритмий после острой ишемии миокарда, возникающих вследствие электрической нестабильности сердечной мышцы.

На проведение исследования получено одобрение локального научного этического комитета Ростовского государственного медицинского университета. Все пациенты, принявшие участие в исследовании, подписали информированное согласие.

Статистический анализ данных проводился с помощью программного обеспечения Statistica 8,0, с использованием определения среднего значения выбранных параметров и их ошибки, вычисления критерия достоверности Стьюдента (p), использованием нелинейной оценки для определения влияния исследуемых факторов, с помощью χ -критерия, анализа выживаемости с построением кумулятивной пропорции по Kaplan-Meier, достоверность различий проводилась с помощью тестов Log-Rank и Cox-Mantel.

Результаты

В исследовании приняли участие 120 пациентов с ОКС, из которых 104 являлись мужчинами, 19 пациентов — женщинами. Средний возраст исследуемых $57,8 \pm 0,82$ лет. Среди всех пациентов с ОКС нестабильная стенокардия (НС) установлена у 68 пациентов (56,7%), а у 52 больных (43,3%) выявлен острый инфаркт миокарда (ОИМ). Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ОКС, включенных в исследование
Table 1. Clinical characteristics of patients with ACS enrolled in the study

Критерий (Criterion)	Среднее значение (Average value)
ИМТ/BMI, кг/м ²	29,1±0,42
ОТ/ Waist circumference, см	92,7±1,02
Избыточная масса тела/Overweight, абс (%)	54 (45)
Ожирение 1 степени/Obesity 1 degree, абс (%)	28 (23,3)
Ожирение 2 степени/ Obesity 2 degree, абс (%)	14 (11,7)
Ожирение 3 степени/ Obesity 3 degree, абс (%)	2 (1,7)
Курящие пациенты/Smoking patients, абс (%)	77 (64,2)
Наличие ИМ в анамнезе/The presence of MI, абс (%)	40 (33,3)
Наличие ГЛЖ/The presence of LVH, абс (%)	95 (79,2)
МЖП/IVS, мм	13,7±0,19
ЗС ЛЖ/Left ventricular posterior wall, мм	12,7±0,16
ФВ/Ejection fraction, %	51,4±0,63
Наличие ФВ менее 50%/The presence of the ejection fraction of at least 50%, абс (%)	45 (37,5)
КДР/End-diastolic dimension, мм	53,6±0,45
КДО/End-diastolic volume, мм	138,8±2,61
Наличие СД/ The presence of diabetes, абс (%)	21 (17,5)
ОХС/Total cholesterol, ммоль/л	5,2±0,12
ТАГ/TAG, ммоль/л	1,92±0,07

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ИМ — инфаркт миокарда, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ФВ — фракция выброса, КДР — конечный диастолический размер, КДО — конечный диастолический объем, СД — сахарный диабет, ОХС — общий холестерин, ТАГ — триацилглицериды.

Установлено, что за изучаемый период времени умер 1 пациент (0,8%), повторная острая коронарная катастрофа произошла у 14 больных (11,7%), а нарушения ритма зарегистрированы при холтеровском мониторировании ЭКГ у 4 исследуемых (3,3%). Повторный эпизод ОКС устанавливался на основании медицинской документации. Среди нарушений ритма у 2 пациентов обнаружена желудочковая экстрасистолия, ритмированная по типу би- и тригеминии, у 1 больного выявлена пароксизмальная форма фибрилляции предсердий и в 1 случае зарегистрирован эпизод желудочковой тахикардии.

Установлена высокая распространенность факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов, включенных в исследование. Преобладающее число больных имели повышенную массу тела и только у 22 пациентов (18,3%) установлен ИМТ, входящий в диапазон нормальных величин. Большинство больных курили на момент включения их в исследование, каждый третий пациент имел постинфарктный кардиосклероз. Снижение систолической функции сердечной мышцы и наличие СД 2 типа также установлены в трети случаев. Наличие ГЛЖ выявлено у подавляющего числа больных. Средние показатели липидного обмена позволяют продемонстрировать высокую частоту встречаемости дислипидемии.

Логистический анализ полученных результатов позволил установить достоверное влияние на повышение риска достижения конечной точки исследования общепринятого маркера сердечно-сосудистого риска — наличия систолической дисфункции миокарда. Так, у больных с ФВ ЛЖ менее 50% изучаемый риск в позднем периоде после ОКС на 15,2% выше по сравнению с пациентами, имеющими ФВ ЛЖ более 50% (χ -критерий — 4,87, $p = 0,03$).

Ожидаемыми являлись результаты статистического анализа, указывающие на увеличение риска достижения комбинированной конечной точки исследования на 14,2% у пациентов с ОИМ, по сравнению с больными, имеющими НС на момент включения пациентов в исследование (χ -критерий — 9,06, $p = 0,003$).

Статистический анализ полученных данных позволил выявить высокую частоту нарушения функций почек. Так, распространенность АЛ в изучаемой когорте пациентов находилась в пределах 62,5% (75 пациентов). Средний уровень АЛ, установленный на основании полуколичественного определения экскреции альбумина с мочой, составил $230,0 \pm 3,2$ мг/л. Средняя величина СКФ составила $79,2 \pm 1,68$ мл/мин/1,73м², а снижение фильтрационной функции почек менее 60 мл/мин/1,73м² зарегистрировано у 15 больных (12,5%).

Установлено, что наличие АЛ у пациентов с ОКС увеличивает риск достижения конечной точки на 13%, по сравнению с больными, имеющими допустимые значения экскреции альбумина с мочой (χ -критерий — 4,89, $p = 0,03$). Более того, необходимо отметить, что полуколичественный анализ величины АЛ, также позволил продемонстрировать достоверную зависимость влияния уровня АЛ на степень сердечно-сосудистого риска (χ -критерий — 3,86, $p = 0,04$). Так, при величине АЛ 30 мг/л вероятность неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистых осложнений составляет 11,3%, при достижении значений 150 мг/л риск составляет 12,9%, а при повышении АЛ до 300 мг/л — 15,2%.

Изучение предикторной роли в прогнозировании развития сердечно-сосудистых осложнений в позднем периоде после ОКС степени снижения СКФ достоверных данных не показало ($p=0,09$). Однако, установлено, что уменьшение фильтрационной способности почек менее 60 мл/мин/1,73м² статистически значимо влияет на повышение риска дости-

жения конечной точки исследования и составляет 17,1% (χ -критерий — 5,24, $p = 0,02$).

Анализ особенностей распределения баланса водных сред организма у пациентов с ОКС позволил установить достоверное повышение показателей ООВ и ОВнутрикЖ от должных величин, тогда как средние параметры ООЖ и ОВнекЖ, выявленные у исследуемых не имели статистической разницы по отношению к должным величинам. Характеристика результатов биоимпедансометрии с учетом должных и средних величин исследуемых пациентов приведена в таблице 2.

Статистический поиск методом анализа выживаемости позволил установить достоверное влияние повышения ОВнутрикЖ на достижение комбинированной конечной точки (Cox-Mantel Test = -2,03, $p=0,04$, Log-Rank Test = 2,09, $p=0,04$). Так, установлено, что при наличии повышенных значений ОВнутрикЖ у пациентов на момент развития ОКС статистически значимо происходит увеличение

Таблица 2. Распределение объемов жидкостей у пациентов с ОКС
Table 2. Distribution of the volume of liquids in patients with ACS

Параметры/ Options	Должные/ Proper	Установленные/ Established	ρ
ООВ/The total volume of water	45,55±0,47	48,43±0,61	0,0002
ООЖ/Total liquid	36,46±0,37	37,31±0,43	0,14
ОВнутрикЖ/The volume of intracellular fluid	24,37±0,24	25,47±0,29	0,004
ОВнекЖ/The volume of extracellular fluid	21,66±9,4	11,91±0,26	0,3

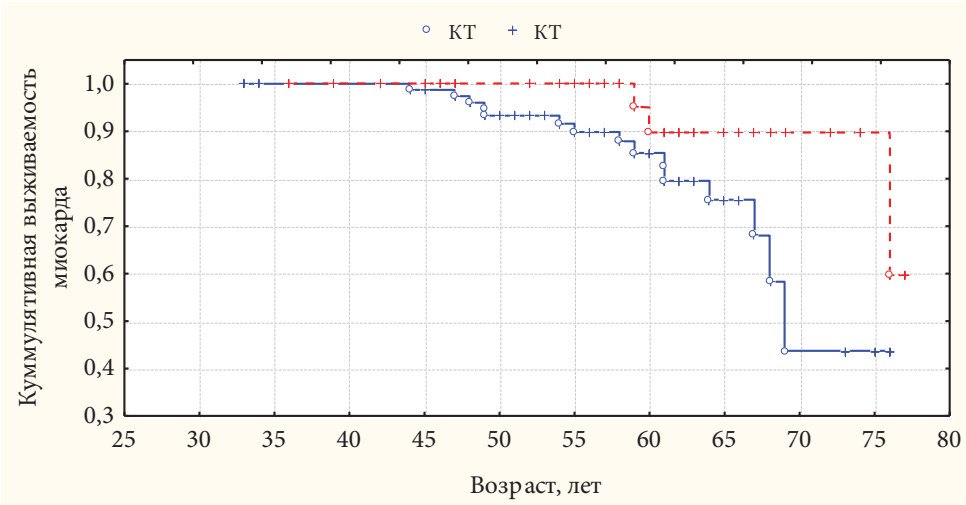


Рисунок 1. Куммулятивная кривая выживаемости миокарда у больных с ОКС по сердечно-сосудистым осложнениям в позднем периоде с учетом ОВнутрикЖ
Figure 1. The curve of the cumulative myocardial viability in patients with ACS for cardiovascular complications in the later period, taking into account OVnutriklZh
Примечание: КТ — конечная точка исследования, синяя сплошная полоса — повышение ОВнутрикЖ, красная пунктирная полоса — снижение или нормальный ОВнутрикЖ

случаев развития сердечно-сосудистых осложнений в позднем периоде.

Анализ данных остальных изучаемых параметров биоимпедансометрии достоверных значений ($p > 0,05$), значимых в прогнозе сердечно-сосудистых осложнений в позднем периоде больных с ОКС, не показал.

Однако установлено, что у пациентов с систолической дисфункцией миокарда наличие повышенных значений ООВ достоверно повышало риск достижения комбинированной конечной точки исследования. Показано, что при наличии ФВ ЛЖ менее 50% риск развития сердечно-сосудистых осложнений повышается на 19,1% у больных с повышенными значениями ООВ по сравнению с пациентами не имеющими увеличения данного показателя (χ -критерий = 8,05, $p = 0,02$).

Важно отметить, что установленное самостоятельное влияние на прогноз по комбинированной конечной точке ОВнутрикЛЖ, дополняется выявленными достоверными данными возможности потенцирующего действия на усугубление сердечно-сосудистого риска других известных предикторов неблагоприятного прогноза. Так, при наличии снижения ФВ ЛЖ менее 50% и наличии повышенных значений ОВнутрикЛЖ вероятность достижения конечной точки составляет 30,8%, что соответствует увеличению риска на 12,0%, по сравнению с пациентами не имеющих повышение ОВнутрикЛЖ (χ -критерий = 8,04, $p = 0,02$).

Обсуждение

Важность выявления новых маркеров сердечно-сосудистого риска и уточнения предикторной значимости существующих не вызывает сомнений и является одной из главных задач современной профилактической медицины. Выполнение реваскуляризации миокарда при ОКС обеспечивает минимизацию зон миокардиального ремоделирования и снижает вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений при данном эпизоде острой катастрофы артерий сердца [4]. Интенсивность прогрессирования патологических механизмов ишемии миокарда, процесс многогранный, зависящий, в первую очередь, от преморбидного статуса пациента и продолжающегося персистирующего влияния, имеющихся факторов риска.

В период острого коронарного события развивается каскад реакций, возникающих на разных уровнях функционирования сердечно-сосудистой системы и организма в целом. Патологические изменения, возникающие при остром коронарном синдроме, проявляются, в первую очередь, острой гипоксией и

нарушением биохимических процессов, происходящих в миокарде, а также нарушением способности сердечной мышцы адекватно выполнять свои функции [7]. Интересным представляется изучение вопроса о состоянии межклеточного обмена жидкости в условиях коронарной недостаточности, как части патофизиологических изменений острой сердечно-сосудистой катастрофы.

Традиционно считается, что патогенетической основой для нарушения равновесия распределения баланса жидкости в организме являются состояния, сопровождающиеся снижением сократительной функции миокарда ЛЖ — хроническая и острая сердечная недостаточность [5]. Неосложненное течение ОКС, без признаков значительного повреждения сердечной мышцы также приводит к нарушению гомеостаза в организме, протекающим с субклиническими изменениями [6]. Наличие формирования дисбаланса водных сред организма у пациентов с ОКС подтверждается рядом проведенных научно-исследовательских работ в области фундаментальных знаний патологических изменений при острой сердечно-сосудистой катастрофе.

Одним из проявлений нарушения распределения водных сред организма при ОКС является накопление внутриклеточной жидкости в клетках миокарда, как проявление повышенной клеточной проницаемости. В обзоре I. Eitel et al. представлены последствия накопления внутриклеточной жидкости в кардиомиоцитах у пациентов с ОКС [8]. Так, установлено, что при повышении гидростатического давления в сердечной мышце возникает ряд патоморфологических изменений, наличие которых является известными предикторами неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза. Следствием патологического накопления внутриклеточной жидкости в кардиомиоцитах являются нарушение диастолической функции, как проявление повышения жесткости миокарда, а также снижение ударного объема ЛЖ, в виду нарушения сократительной способности клеток сердца. Более того, повышение гидростатического давления в интерстиции способствует увеличению площади некротизированного миокарда, за счет препятствия капиллярному кровотоку. Следствием развития данного процесса является формирование «оглушенного» миокарда и нарушения электрической нестабильности сердечной мышцы. Важно отметить эффекты, имеющие отдаленные последствия избыточного накопления жидкости внутри кардиомиоцитов при наличии предшествующей хронической ишемии миокарда. Наличие ремоделирования клеток сердечной мышцы в сочетании с острой гипергидратацией способствует прогрессированию фиброза и изменению структуры миокарда.

Необходимо отметить и важную роль функции почек в патогенезе прогрессирования патологических

механизмов, обуславливающих перераспределение клеточной жидкости, при ОКС. Известно, что ангиотензин II, как и другие компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), является ключевым биологически-активным веществом, обуславливающий выраженный вазоспазм сосудистого русла. Действие ангиотензина II приводит к задержке хлорида натрия и воды, для поддержания гемодинамического контроля сосудистого русла и объема внутри- и внеклеточной жидкости [10]. Повышенный синтез ренина напрямую связан с гиперактивностью РААС или опосредовано, за счет симпатического влияния на юктагломерулярные клетки почек. Доказанным фактом является чрезмерная активность симпатической нервной системы и РААС при острой коронарной патологии. В работах C.Ronco et al. продемонстрировано, что у пациентов с острой коронарной катастрофой одним из ключевых механизмов повышения риска развития осложнений является перераспределение жидких сред организма, как проявление адаптивных реакций на поддержание сократительной функции миокарда, которые в последующем приобретают патологический характер, повреждая органы-мишени как в ранние сроки развития острого повреждения сердца, так и в отдаленном периоде [16]. Известно, что в результате вышеописанных патологических изменений, повышается риск формирования острой почечной дисфункции, в виде острого почечного повреждения [17] — одного из высокодостоверных маркеров развития ранних и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений.

Научно-исследовательский поиск последних лет позволил установить новые патогенетические аспекты формирования задержки жидкости у пациентов с ОКС и кардиогенным шоком. Так, по результатам работ С. Jung и соавторов было показано, что активному повышению внутриклеточной жидкости у данной когорты пациентов способствует потеря заряда клеточного гликокаликса эндотелиальными клетками [12]. Авторами были выбраны маркеры нарушения структуры гликокаликса — гепарансульфат и синдекан 1, являющиеся протеогликанами и компонентами гликокаликса. По результатам проведенных исследований установлено, что данные маркеры дисбаланса клеточной жидкости организма значительно повышены у пациентов с ОКС и кардиогенным шоком. Более того, предикторное значение повышения уровня синдекана 1 ассоциировано с увеличением краткосрочной смертности.

Вместе с тем, оценка функционирования гликокаликса эндотелиальных клеток была исследована и в группе больных с ОКС, не имеющих острых сердечно-сосудистых осложнений, включая клинически манифестированную задержку жидкости в организме [15]. В исследование включено 140 пациентов с ОКС, среди которых у 71 больного было установлено

ОИМ с подъемом сегмента ST, 58 пациентов имели ОИМ без подъема сегмента ST, а в 12 случаях была зарегистрирована нестабильная стенокардия. Для проведения сравнительного анализа в исследование были включены 45 пациентов с некоронарогенной болью в груди и 24 здоровых респондента. У всех пациентов определяли величину показателя синдекана 1. По результатам проведенного исследования установлено, что уровень синдекана 1 был достоверно выше в группе пациентов с ОКС, тогда как в двух сравниваемых группах величина данного показателя функции гликокаликса была значительно ниже и не превышала допустимый диапазон референсных значений. Проведенное исследование свидетельствует о наличии механизмов патологического перераспределения водных сред организма у пациентов не только при развитии острых сердечно-сосудистых осложнений, как проявлений нарушений сократительной функции сердца, но и возможна при ОКС любой этиологии.

Необходимо представить результаты научного исследования, проведенного в группе пациентов с ОКС и дифференцированном подходе коррекции водного баланса организма с учетом наличия гипергидратационного синдрома [18]. Авторами были выделены две группы пациентов с ОКС. В первой группе пациентов диуретическая терапия проводилась при развитии клинической картины отека легких. Во второй группе пациентов выполнялось измерение легочного сопротивления, повышение которого указывало на увеличение внутриклеточной жидкости, с началом диуретической терапии до развития клинических проявлений отека легких. По результатам проведенного исследования показано улучшение не только раннего сердечно-сосудистого прогноза (снижение развития отека легких на 89%, повторные эпизоды коронарной патологии) и сокращений сроков госпитализаций, но и отсроченных показателей сердечно-сосудистой выживаемости пациентов второй группы.

Результаты проведенного нами исследования согласуются с представленными данными и указывают на прогностическую роль повышения ОВнутрикЖ и ООВ в отдаленном периоде после ОКС.

Следующей предпосылкой нарушения водных сред организма как одной из составляющих патогенетического каскада при ОКС является прогрессирование эндотелиальной дисфункции. Одной из главных функций сосудистого эндотелия является контроль движения жидкости из сосудистого пространства в ткани. Известно, что кардиомиоциты и эндотелиальные клетки находятся в тесной взаимосвязи по способности обоюдно регулировать их функциональное состояние [14]. Данные клетки выступают в виде ауто- и паракринных органов в норме и при патологических состояниях. Изменения, проис-

ходящие при развитии острой ишемии миокарда, характеризуются выбросом пула вазоактивных веществ, оказывающих приспособительное влияние в условиях сосудистой катастрофы и в то же время реализующих патологические пути, возможного прогрессирования патогенетических механизмов. Среди изученных посредников развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции необходимо отметить резистин, изучение которого в последнее время проводится не только в группе больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом, но и в когорте пациентов с ОКС. В 2010 году, научно-исследовательской группой показано, что при наличии острой ишемии миокарда концентрация плазменного резистина повышается, а вместе с тем увеличивается и проницаемость сосудов [13], что является одним из главных механизмов перераспределения водных секторов организма. Аналогичные данные были получены и при проведении других исследований по установлению зависимости концентрации резистина плазмы и прогрессирования атеросклероза [14].

Совокупность механизмов, реализация которых в условиях острой сердечно-сосудистой катастрофы способна приводить к развитию потенцирующих реакций единого патогенетического каскада, обуславливает высокую вероятность формирования дисбаланса водных сред организма у пациентов с ОКС. Очевидно, что наличие состояний, способствующих нарушению физиологического равновесия распределения водных сред организма определяет увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ОКС, как ранних, так и поздних.

Данные, полученные в результате проведенного нами исследования об увеличении риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов в позднем периоде после ОКС и реваскуляризации миокарда при наличии исходного перераспределения водного баланса организма, согласуются с данными мирового научно-исследовательского опыта и укладываются в общую концепцию реализации патологических процессов острой ишемии миокарда и тяжести патологических процессов, с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений. Маркерами сердечно-сосудистых осложнений при острой ишемии миокарда могут являться ОВнутрикЛЖ, ООВ. Необходимо обратить внимание, что особый динамический контроль данных показателей необходимо проводить в группе пациентов с изначально сниженной сократительной функцией миокарда (ФВ ЛЖ менее 50%), и проводить адекватную медикаментозную терапию по устранению повышения ОВнутрикЛЖ до развития признаков острой сердечно-сосудистой недостаточности. Таким образом, представленные результаты подтверждают выводы о том, что для реализации нарушений водного спек-

тра организма и потенцирования усугубления риска сердечно-сосудистых событий необходимо наличие преморбидных состояний, характеризующих исходно высокую тяжесть патологических механизмов основного заболевания.

Важно обратить внимание и на другие маркеры сосудистого и тканевого ремоделирования, имеющих высокодостоверное предикторное значение в стратификации риска больных с ишемией миокарда. Ожидаемым являлось получение статистически значимого влияния наличия и уровня АЛ в диапазоне экскреции белка с мочой 30-300 мг/л, а также величины СКФ на вероятность достижения конечной точки исследования. Так, АЛ традиционно считается интегральным маркером сердечно-сосудистых осложнений. Известно, что повышение экскреции альбумина в моче у пациентов с ОКС свидетельствует, прежде всего, о прогрессировании эндотелиальной дисфункции и гиперактивности нейрогуморальных систем. Патогенетическая основа формирования АЛ обуславливает неблагоприятный отдаленный и ближайший прогноз больных с острой коронарной катастрофой. Собственный накопленный опыт в области изучения роли АЛ в структуре стратификации сердечно-сосудистого риска свидетельствует о повышении вероятности прогрессирования коронарного атеросклероза на 33,9% при уровне АЛ выше 150 мг/л [2].

Снижение величины фильтрационной способности почек имеет важное диагностическое значение при оценке развития и прогрессирования патогенетических процессов ишемической болезни сердца и сердечно-сосудистых заболеваний в целом [1]. Известно, что снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² является в большей степени неблагоприятным маркером вероятности формирования сердечно-сосудистых осложнений, по отношению к прогнозу прогрессирования ремоделирования почечной ткани и развития терминальной хронической почечной недостаточности [3]. Полученные данные в результате проведенного нами исследования также демонстрируют высокую прогностическую значимость достижения пороговой величины СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² в стратификации сердечно-сосудистого риска больных ОКС.

Выводы

По результатам проведенного исследования необходимо выделить основные аспекты особенностей клинической характеристики пациентов с ОКС и стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений в позднем периоде после ОКС и реваскуляризации миокарда:

- среди пациентов с острой ишемией миокарда высока распространенность почечной дисфункции,

- как проявления реализации патологических кардио-ренальных взаимоотношений;
- продемонстрирована значимость известных предикторов неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза в позднем периоде после ОКС и восстановления коронарного кровотока, к которым относятся наличие систолической дисфункции миокарда (ФВ ЛЖ менее 50%) и острого инфаркта миокарда;
 - в стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений в позднем периоде ОКС и хирургической реваскуляризации миокарда важно учитывать не только наличие АЛ в диапазоне 30-300 мг/л, но и количественное значение данного показателя, повышение которого усугубляет неблагоприятный прогноз, а также наличие сниженной фильтрационной функции почек менее 60 мл/мин/1,73м²;
 - дисбаланс распределения водных сред организма у пациентов с ОКС характеризуется увеличением ООВ и ОВнутрикЖ, причем больные с повышенными значениями ОВнутрикЖ статистически значимо имеют более неблагоприятный прогноз сердечно-сосудистых осложнений;
 - нарушение распределения водных сред организма у пациентов с ОКС на фоне усугубляющих патогенетических факторов, таких как снижение ФВ ЛЖ менее 50%, потенцируют сердечно-сосудистый риск в позднем периоде после острой ишемии и реваскуляризации миокарда.

A

Список литературы/ References:

1. Евсеева М.В., Каретникова В.Н., Барбараш О.Л. Нарушение функции почек у больных инфарктом миокарда с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа. Терапевтический архив. 2015; 87(1): 105-108.
Evseeva M.V., Karetnikova V.N., Barbarash O.L. Impaired renal function in patients with myocardial infarction with concomitant type 2 diabetes. Therapeutic Archives. 2015; 87(1): 105-108 [in Russian].
2. 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., Djuzhikov A.A., Hripun A.V. Evaluation of the effect of risk factors and intestinal parameters of coronary atherosclerotic plaque on the likelihood of recurrence of angina pectoris in patients undergoing myocardial revascularization. Clinical Nephrology. 2012; 3: 30-33 [in Russian].
3. Клинические рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский кардиологический журнал. 2014; 8(112): 7-37.
Clinical guidelines. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardiovascular nephroprotection strategy. Journal of Cardiology. 2014; 8(112): 7-37 [in Russian].
4. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2014. Российский кардиологический журнал. 2015; 2(118): 5-81.
ESC/EACTS Recommendations for myocardial revascularization, 2014. Russian Cardiology Journal. 2015; 2(118): 5-81 [in Russian].
5. Albert N.M. Fluid Management Strategies in Heart Failure. Critical Care Nurse. 2012; 32(2): 20-32.
6. Apple F.S., Wu A.H.B., Mair J. et al. Future Biomarkers for Detection of Ischemia and Risk Stratification in Acute Coronary Syndrome. Clinical Chemistry. 2005; 51(5): 810-824.
7. Bentzon J.F., Otsuka F., Virmani R., Falk E. Acute Coronary Syndromes Compendium. Mechanisms of Plaque Formation and Rupture. Circulation Research. 2014; 114: 1852-1866.
8. Eitel I., Friedrich M.G. T2-weighted cardiovascular magnetic resonance in acute cardiac disease. J. Cardiovasc. Magn. Reson. 2011; 13(1): 13.
9. Heart Disease and Stroke Statistics — 2015 Update. Circulation. 2015; 131: 00-00.
10. Harrison-Bernard L.M. The renal renin-angiotensin system. Advances in Physiology Education. 2009; 33(4): 270-274.
11. Jamaluddin M.S., Yan S., Lü J., Liang Z., Yao Q., Chen C. Resistin Increases Monolayer Permeability of Human Coronary Artery Endothelial Cells. PLoS One. 2013; 8(12): e84576.
12. Jung C., Fuernau G., Muench P. et al. Impairment of the endothelial glycocalyx in cardiogenic shock and its prognostic relevance. Shock. 2015; 43(5): 450-455.
13. Langheim S., Dreass L., Veschini L. et al. Increased expression and secretion of resistin in epicardial adipose tissue of patients with acute coronary syndrome. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2010; 298(3): H746-53.
14. Leucker T.M., Jones S.P. Endothelial dysfunction as a nexus for endothelial cell-cardiomyocyte miscommunication. Front Physiol. 2014; 5: 328.
15. Miranda C.H., Schmidt A., Filho A.P., Borges M.C. Endothelial glycocalyx damage in patients with acute coronary syndrome. Crit. Care. 2015; 19(Suppl 2): P4.
16. Ronco C., Cicoira M., McCullough P.A. Cardiorenal Syndrome Type 1. Pathophysiological Crosstalk Leading to Combined Heart and Kidney Dysfunction in the Setting of Acutely Decompensated Heart Failure. J. Am. Coll. Cardiol. 2012; 60(12): 1031-1042.
17. Ronco C., Costanzo M.R., Bellomo R., Maisel A.S. Fluid Overload: Diagnosis and Management. Contrib. Nephrol. 2010; 164: 39-45.
18. Shochat M., Shotan A., Kazatsker M., Levy Y., Asif A., Blondheim D., Meisel S. Short and Long-Term Outcome of Impedance — Guided Preemptive Therapy Provided to Prevent Heart Failure in the Course of Acute Myocardial Infarction. Circulation. 2011; 124: A18015.
19. Shochat M., Shotan A., Kazatsker M. et al. Importance lung impedance-guided treatment of the patients with acute myocardial infarction for preventing acute heart failure and reducing long-term mortality. JACC. 2011; 57(14): E1072-E1072.

*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 19.12.2016 г.

Д.В. Одинцова*, А.Г. Малявин, О.В. ЗайратьянцМосковский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова,
Москва, Россия

ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПНЕВМОНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ СОСУДИСТЫМИ КАТАСТРОФАМИ

D.V.Odintsova*, A.G. Malyavin, O.V. Zairatyants

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

THE PREDICTORS OF PNEUMONIA IN PATIENTS WITH ACUTE VASCULAR DISEASES

Резюме

Цель исследования: оценить предикторы развития пневмонии у пациентов с острым инфарктом миокарда и острым нарушением мозгового кровообращения. **Дизайн исследования:** ретроспективный анализ. **Материалы и методы.** Изучены архивные данные 140 патологоанатомических вскрытий и историй болезней пациентов, умерших от сердечно-сосудистых катастроф, определена частота пневмонии. Проведен статистический анализ связи пола, возраста, длительности госпитализации, использования ИВЛ, катетеризацией центральных вен, наличия СД и ХОБЛ с развитием пневмонии. **Результаты и обсуждения.** В исследование было включено 140 пациентов, из них 84 (60,0%) с ОНМК по ишемическому типу, 33 (23,6%) с ОНМК по геморрагическому типу и 23 (16,4%) с острым инфарктом миокарда. Изучена связь развития пневмонии с возрастом пациентов, полом, длительностью госпитализации, использованием ИВЛ, катетеризацией центральных вен, наличием СД и ХОБЛ. Средний возраст пациентов с пневмонией составил 77 ± 9 лет, а без пневмонии 75 ± 12 лет. Средняя длительность госпитализации умерших пациентов с пневмонией, по медиане была 13 (7,25; 25) суток, а без пневмонии 3 (1; 10,25) суток. Пневмония развилась у 39 (72,2%) мужчин и 57 (66,3%) женщин. ХОБЛ был диагностирован у 98 (70%) пациентов. Сахарный диабет 2-го типа был у 19 (13,6%) пациентов. Катетеризация ЦВ выполнялась у 108 (77,1%) пациента. У 83 (59,3%) пациентов за время стационарного лечения использовалась ИВЛ. **Заключение.** Частота развития пневмонии увеличивается в зависимости от длительности госпитализации, возраста, использования ИВЛ. Пол, наличие СД и ХОБЛ, катетеризация центральных вен, не влияют на частоту развития пневмонии.

Ключевые слова: предикторы пневмонии, острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда.

Abstract

Study Objective. To assess predictors of pneumonia in patients with acute myocardial infarction and acute ischemic stroke. **Study Design:** A retrospective analysis. **Materials and methods.** We reviewed archive data of 140 autopsy reports and medical histories of patients died from cardiovascular events to determine the frequency of pneumonia. The statistical analysis was used to determine the connection between gender, age, duration of hospitalization, use of mechanical ventilation, central venous catheterization, presence of diabetes and COPD with the rate of pneumonia. **Results and discussion.** The study included 140 patients, of whom 84 (60,0%) with stroke in ischemic type 33 (23,6%) with stroke hemorrhagic type, and 23 (16,4%) with acute myocardial infarction. We examined the relationship of pneumonia with age, sex, duration of hospital stay, ventilator use, central venous catheterization, presence of diabetes and COPD. The average age of patients with pneumonia was 77 ± 9 years, and without pneumonia 75 ± 12 years. The average duration of hospitalization of the patients who died with pneumonia, was 13 (7,25; 25) days, and without pneumonia 3 (1; 10, and 25). Pneumonia developed in 39 (72,2%) males and 57 (66,3%) women. COPD was diagnosed in 98 (70%) patients. 19 patients (13,6%) patients have diabetes mellitus of the second type. CV catheterization was performed in 108 (77,1%) of the patient. In 83 (59,3%) patients during hospital treatment were on a artificial ventilation. **Conclusion.** The incidence of pneumonia increases depending on the duration of hospitalization, age, use of artificial ventilation. Gender, diabetes and COPD, central venous catheterization are not associated with the risk of pneumonia.

Key words: predictors of pneumonia, stroke, myocardial infarction.

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-1-55-59

ИМ с СТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, НП — нозокомиальная пневмония, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения,

Нозокомиальная (госпитальная, внутрибольничная) пневмония (НП) — пневмония, развивающаяся через 48 и более часов после госпитализации, при отсутствии инкубационного периода на момент поступления больного в стационар. Клинические и экономические последствия НП очень значимы, особенно для больных, находящихся на искусственной вентиляции лёгких [1]. За последнее время не произошло позитивных изменений в работе по учету и регистрации НП. Частота случаев в различных больницах и в разных отделениях одного стационара значительно отличается. Главными факторами риска являются возраст, тип больницы и тип отделения.

Пациенты с развившимся инфарктом или ОНМК нуждаются в активной терапии на базе отделения интенсивной терапии (реанимации) или хирургическом лечении. К факторам, способствующим развитию пневмонии, относятся изменение биомеханики дыхания вследствие болевых ограничений и нарушений нервной регуляции, аспирация (особенно часто при бульбарных нарушениях, а также синкопе), интубация, нарушение механизмов защиты от колонизации и инвазии инфекционными возбудителями (нарушение вегетативной регуляции, мукоцилиарного клиренса, центральных механизмов регуляции иммунного ответа и др.) [4].

Присоединение пневмонии существенно ухудшает состояние больных вследствие интоксикации, а также нарастании нагрузки на сердечно-сосудистую систему из-за усугубления вентиляционно-перфузионной диссоциации и истощения компенсаторных механизмов.

Большинство госпитализированных больных колонизируются госпитальной флорой в течение 48 часов после поступления в стационар [11].

В исследованиях показано, что предикторами внутрибольничных инфекций среди пациентов с инфарктом миокарда, особенно с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМ с ST), являются длительность госпитализации и использование ИВЛ [16, 18] (Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M., 2009; Nash M.C., Strom J.A., Pathak E.B., 2011). В работе Nash и коллег было показано, что относительная частота пневмонии у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST составила 4,6% (вторая по частоте после ИМБП) [18] (Nash M.C., Strom J.A., Pathak E.B., 2011).

Наибольшая частота и уровень летальности от пневмонии наблюдается в отделениях интенсивной терапии, где приблизительно у 10-25% больных развивается заболевание [20, 24, 8] (Tablan O.C., Anderson L.J., Arden N.H. et al., 1994; Vincent J.L., Bihari D.J., Suter P.M. et al., 1995; Craven D.E.,

Steger K.S., 1997). Следовательно, эти отделения для лечения предполагают определенные инфекционные риски, которые тесно связаны с интенсивной терапией в целом [7, 8] (Craven D.E., Kunches L., Lichtenberg D.A. et al., 1988; Vincent J.L., Bihari D.J., Suter P.M. et al. 1995).

Ранние исследования выявили ряд факторов, которые могут предрасполагать пациента к пневмонии на ранних сроках в течение ОНМК. К данным факторам относятся: тяжесть неврологических расстройств (Bamford J., Sandercock P., Dennis M., Warlow C., 1991; Aslanyan S., Weir C.J., Diener H-C. et al., 2004; Dziedzic T., Pera J., Klimkowicz A. et al., 2006) [6, 5, 10], пожилой возраст (Aslanyan S., Weir C.J., Diener H-C. et al., 2004) [5], сахарный диабет (Aslanyan S., Weir C.J., Diener H-C. et al., 2004) [5]. Нарушенное глотание (дисфагия) связано с повышенным риском пневмонии после ОНМК и поэтому требует обязательной оценки (Martino R., Foley N., Bhogal S. et al., 2005) [17]. Наличие патогенов в ротовой полости, отсутствие профилактических гигиенических процедур являются дополнительными факторами риска инфекции органов грудной клетки (Ding R., Logemann J.A., 2000; Gosney M.A., Martin M.V., Wright A.E., Gallagher M., 2006; Hassan A., Khealani B.A., Shafqat S. et al., 2006) [9, 12, 13].

С целью определения независимых факторов риска для развития пневмонии после ОНМК, Cameron Sellars и коллеги провели проспективное когортное исследование (Sellars C., Bowie L., Bagg J. Et al., 2007) [19]. Был изучен ряд признаков, способствующих развитию пневмонии (демографические, клинические, неврологические факторы, детальная оценка функции глотания, гигиены рта и микробиологии ротовой полости). Полученные данные подтвердили мультифакторную природу пневмонии при ОНМК, а также выявили несколько клинических признаков, которые могут указывать на развитие пневмонии. Исследование показало, что пневмония после ОНМК связана с пожилым возрастом, потерей речи, тяжестью недееспособности, когнитивными нарушениями и измененными тестами глотания воды. Два или более из этих факторов предсказывали пневмонию по критерию Манн в популяции с чувствительностью 90,9% и специфичностью 75,6% (Sellars C., Bowie L., Bagg J. Et al., 2007) [19].

В последние годы в литературе предлагается шкала A2DS2 для оценки риска развития пневмонии у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу. Она оценивает возраст, пол, наличие фибрилляции предсердий, дисфагию и тяжесть инсульта в баллах. При значении более 10, риск пневмонии считается высоким и требует активных профилактических мероприятий (Li L, et al. World J Emerg Med. 2014) [15].

К предикторам развития пневмонии, которые не связаны с пациентом, относят медицинские вмешательства, такие как катетеризация центральных вен и ИВЛ (Jaffar A., Al-Tawfiqa, Paul A., 2014) [14].

В настоящее время появились исследования, посвященные роли коморбидных состояний, таких как ХОБЛ и СД, в развитии пневмонии у пациентов с ОИМ и ОНМК (Гусаров В.Г., Замятин М.Н., Теплых Б.А. и др., 2012; Егорова И.Н., Власенко А.В., Мороз В.В. и др., 2010; Aslanyan S., Weir C.J., Diener Н-С. et al., 2004) [2, 3, 5]. Однако, имеются разноречивые данные.

Цель и дизайн исследования

Для оценки предикторов развития пневмонии у пациентов, умерших с диагнозом острого инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровоснабжения, мы провели ретроспективное исследование протоколов патологоанатомических вскрытий и архивных медицинских карт стационарного больного (историй болезни) пациентов, поступавших на стационарное лечение за период с 2011 по 2013 года. Проведение исследования было одобрено Этическим комитетом ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологиче-

ский университета имени А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Обязательным условием было совпадение основного заболевания в заключительном клиническом и патологоанатомическом диагнозах, что обеспечило включение в исследование пациентов, лечившихся и умерших именно от указанных заболеваний.

Критерием исключения из исследования было неполное обследование пациента при поступлении (отсутствие рентгенографии грудной клетки, ОАК, отсутствие данных аускультации легких), что не позволяло исключить пневмонию при поступлении, или имелись признаки пневмонии.

Материалы и методы

В исследование было включено 140 случаев (таблица 1), из них 84 (60,0%) с ОНМК по ишемическому типу, 33 (23,6%) с ОНМК по геморрагическому типу и 23 (16,4%) с острым инфарктом миокарда.

В качестве возможных предикторных переменных мы изучили влияние пола, возраста, сахарного диабета и ХОБЛ, длительности госпитализации, использования ИВЛ, катетеризация центральных вен на частоту развития пневмонии.

Таблица 1. Основные характеристики исследуемой группы
Table 1. The main characteristics of the study group

Параметр/Setting		Значение/The value
Количество пациентов/The number of patients, n (%)		140 (100%)
Мужчины/Men, n (%)		54 (38,6%)
Женщины/Women, n (%)		86 (61,4%)
Возраст, лет/Age, years		76,6 ±10,3
Средняя длительность госпитализации (суток)/ The average duration of hospitalization (days), Me [q25; q75]		10 [5; 20]
Основное заболевание (заключительный клинический диагноз)/ The underlying disease (final a clinical diagnosis)	ОНМК по ишемическому типу/ Stroke in ischemic type	84 (60%)
	ОНМК по геморрагическому типу/ Stroke hemorrhagic type	33 (23,6%)
	Острый инфаркт миокарда/Acute myocardial infarction	23 (16,4%)

Таблица 2. Предикторы развития пневмонии.
Table 2. Predictors of pneumonia.

Параметр/Setting	Значение (абсолютное)/ The value (absolute)	Значение/ The value, (%)
Катетеризация центральных вен/Central venous catheterization	108	77,1
Неврологические нарушения*/Neurological disorders*	101	72,1
ИВЛ < 2 дней/ Ventilation < 2 days	32	22,9
ИВЛ > 3 дней/ Ventilation > 3 days	51	36,4
ХОБЛ/ COPD	98	70
СД/ SD	19	13,6

* в группу неврологических нарушений включались: угнетение и/или потеря сознания, бульбарные нарушения, нарушения речи, нарушения глотания/
group of neurological disorders include: depression and/or loss of consciousness, bulbar disorders, speech disorders, swallowing disorders

Статистический анализ данных проводили на персональном компьютере, данные исследования были закодированы и обработаны с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета программ и приложений «IBMSPSS» v. 20.0.

Результаты и обсуждения

В группе в целом пневмония развилась у 96 (68,6%) пациентов. При этом в группе умерших пациентов с ОНМК в 88 (75,2%) случаях, а с ОИМ в 8 (34,8%).

Средняя длительность госпитализации умерших пациентов с пневмонией по медиане была 13 (7,25; 25) суток, а без пневмонии 3 (1; 10,25) суток. Частота развития пневмонии увеличивалась в зависимости от длительности госпитализации ($p < 0,001$). Корреляционный анализ также выявил статистически значимую связь увеличения частоты пневмонии от длительности госпитализации ($r = 0,498$; $p < 0,001$).

Пневмония развилась у 39 (72,2%) мужчин и 57 (66,3%) женщин, при этом статистически значимых различий по полу в частоте развития пневмонии не было ($p = 0,461$).

Использование логистической регрессионной модели, оценивающей значимость возраста пациентов, как одного из параметров, показало его связь с частотой развития пневмонии ($p = 0,046$).

В нашем исследовании ХОБЛ был диагностирован у 98 (70%) пациентов, а СД у 19 (13,6%) пациентов, и значимо не влияли на частоту развития пневмонии ($p = 0,475$ и $p = 0,988$ соответственно). Тем не менее, это не снижает необходимость более тщательного контроля за состоянием коморбидных пациентов.

В группе исследованных пациентов катетеризация центральных вен была проведена в 108 случаях (77,1%) и не влияла на частоту развития пневмонии ($p = 0,087$).

В нашем исследовании, пневмония у больных с длительностью ИВЛ более 3-х суток, выявлена в 44 (45,8±5,1%) случаях, что статистически значимо чаще, чем в случаях, когда у пациентов с ИВЛ более 3-х дней пневмония не развилась — 7 (15,9±5%) случаев ($p < 0,001$). У пациентов с длительностью ИВЛ менее двух суток, пневмония была статистически значимо реже — у 13 (13,5±3,5%) пациентов, и не было у 19 (43,2±7,5%) пациентов ($p < 0,001$). Данная закономерность характеризуется средней силой связи по критерию ϕ (0,369; $p < 0,001$). Вероятность развития пневмонии у пациентов с ИВЛ более 3-х суток в 4,473 [ДИ 95%: 1,815 — 11,024] раз выше, чем у пациентов без ИВЛ и пациентов с длительностью ИВЛ менее 2-х суток. Корреляционный анализ

показал, что риск развития пневмонии выше у пациентов, находящихся на ИВЛ более трех суток ($r = 0,289$; $p = 0,001$).

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании частота развития пневмонии увеличивалась в зависимости от длительности госпитализации, возраста, использования ИВЛ. Пол, наличие СД и ХОБЛ, катетеризация центральных вен не влияли на частоту развития пневмонии.

Ⓐ

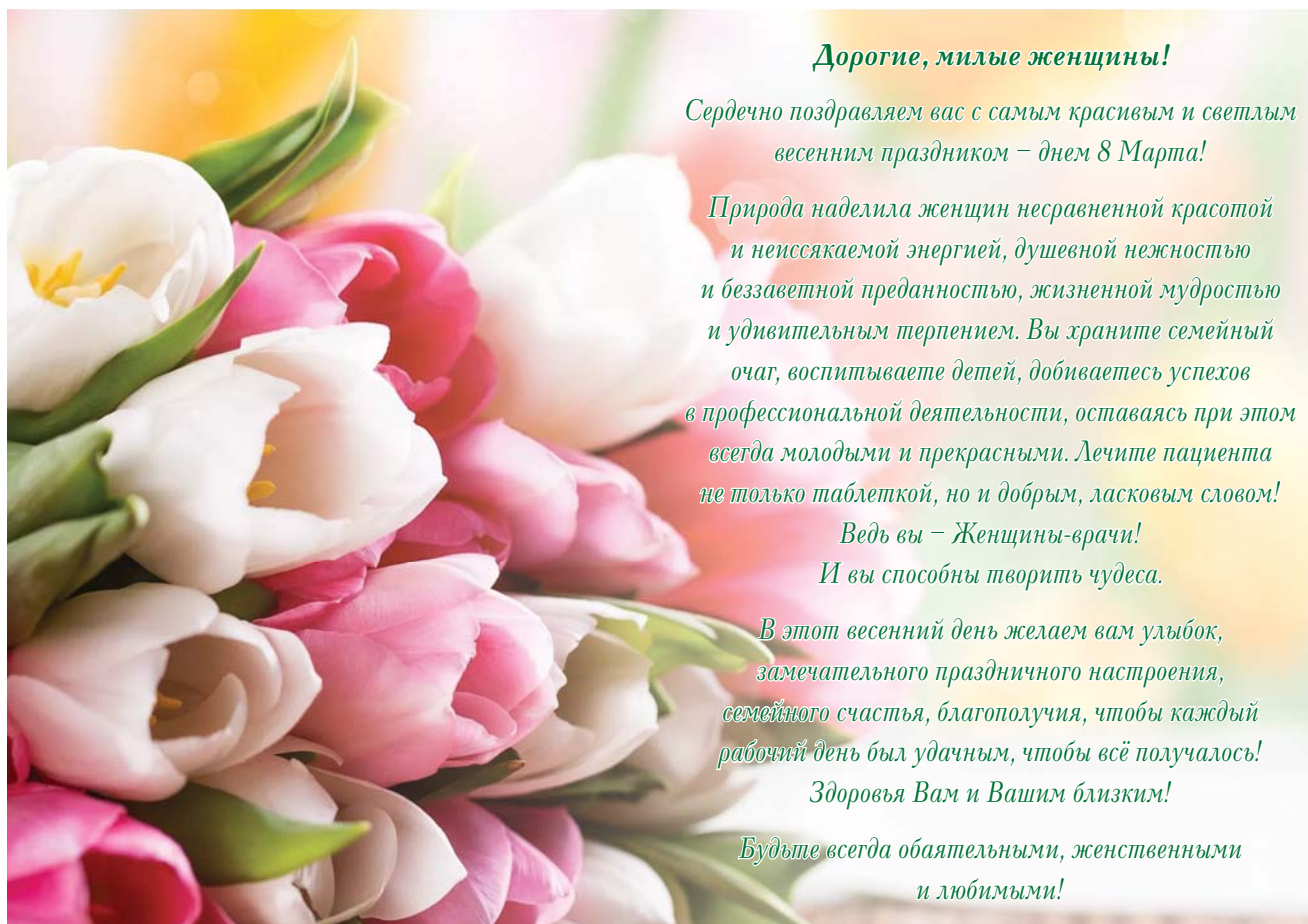
Список литературы/ References:

1. Авдеев С.Н., Белобородов В.Б., Белоцерковский Б.З., Галстян Г.М. и др. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. М.: Ярославский печатный двор, 2009; 90 с.
Avdeev S.N., Beloborodov V.B., Belotserkovsky Z.B., Galstyan G.M., et al. Nosocomial pneumonia in adults. The Russian national recommendations. Moscow: Yaroslavl printing house, 2009; 90 p. [in Russian].
2. Гусаров В.Г., Замятин М.Н., Теплых Б.А., Бардаков В.Г., Пихута Д.А., Бронов О.Ю. Диагностика и факторы риска нозокомиальной пневмонии у больных тяжелым инсультом. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2012; 7(2): 63-69.
Gusarov V.G., Zamyatin M.N., Moroz B.B., Bardakov V.G., Pejuta D.A., Broni O.Y. Diagnosis and risk factors of nosocomial pneumonia in patients with severe stroke. Bulletin of the National medico-surgical Center named. N.I. Pirogov. 2012; 7(2): 63-69 [in Russian].
3. Егорова И.Н., Власенко А.В., Мороз В.В., Яковлев В.Н., Алексеев В.Г. Вентилятор-ассоциированная пневмония: диагностика, профилактика, лечение (современное состояние вопроса). Общая реаниматология 2010; 6(1): 79-88.
Egorova I.N., Vlasenko A.V., Moroz V.V., Yakovlev V.N., Alekseev V.G. The ventilator-associated pneumonia: diagnosis, prevention, treatment (the current issue). General reanimatology. 2010; 6(1): 79-88 [in Russian].
4. Малявин А.Г., Одинцова Д.В. Роль пневмонии в танатогенезе у больных с инфарктом миокарда и инсультом. Научно-практический медицинский рецензируемый журнал "Доктор Ру". Терапия. Заболевания органов дыхания. Клиническая медицина сна. 2015; 3(104)-4(105): 17-21.
Malyavin A.G., Odintsova D.V. The significance of pneumonia in tanatogenesis in patients with myocardial infarction and stroke. Scientific-practical medical journal "Dr. Ru." Therapy. Diseases of the respiratory system. Clinical sleep medicine 2015; 3(104) — 4 (105): 17-21 [in Russian].
5. Aslanyan S., Weir C.J., Diener H.-C., Kaste M., Lees K.R. Pneumonia and urinary tract infection after acute ischaemic stroke: a tertiary analysis of the GAIN international trial. Eur J Neurol. 2004; 11: 49-53.
6. Bamford J., Sandercock P., Dennis M., Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. Lancet. 1991; 337: 1521-1526.

7. Craven D.E., Kunches L., Lichtenberg D.A. et al. Nosocomial infections and fatality in medical and surgical intensive care unit patients. Arch. Intern. Med. 1988; 148: 1161-1168.
8. Craven D.E., Steger K.S. Hospital-acquired pneumonia: perspectives for the healthcare epidemiologist. Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 1997; 18: 783-795.
9. Ding R., Logemann J.A. Pneumonia in stroke patients: a retrospective study. Dysphagia. 2000; 15: 51-57.
10. Dziedzic T., Pera J., Klimkowicz A. et al. Serum albumin level and nosocomial pneumonia in stroke patients. Eur. J. Neurol. 2006; 13: 299-301.
11. Garrouste-Orgeas M., Chevret S., Arlet G. et al. Oropharyngeal or gastric colonization and nosocomial pneumonia in adult intensive care unit patients. A prospective study based on genomic DNA analysis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 156(5): 1647-1655.
12. Gosney M.A., Martin M.V., Wright A.E., Gallagher M. Enterobacter sakazakii in the mouths of stroke patients and its association with aspiration pneumonia. Eur. J. Intern. Med. 2006; 17: 185-188.
13. Hassan A., Khealani B.A., Shafqat S. et al. Stroke-associated pneumonia: microbiological data and outcome. Singapore Med. J. 2006; 47: 204-207.
14. Al-Tawfiq J.A., Tambyahc P.A. Healthcare associated infections (HAI) perspectives. J. Infect. Public. Health. 2014; 7(4): 339-444.
15. Li L., Zhang L.H., Xu W.P., Hu J.M. Risk assessment of ischemic stroke associated pneumonia. World J. Emerg. Med. 2014; 5(3): 209-213.
16. Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M. et al. Heart disease and stroke statistics — 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2009, 119(3): e21-181.
17. Martino R., Foley N., Bhogal S. et al. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. Stroke. 2005; 36: 2756-2763.
18. Nash M.C., Strom J.A., Pathak E.B. Prevalence of major infections and adverse outcomes among hospitalized. ST-elevation myocardial infarction patients in Florida, 2006. BMC Cardiovascular Disorders. 2011; 11: 69.
19. Sellars C., Bowie L., Bagg J. et al. Risk factors for chest infection in acute stroke: A prospective cohort study. Stroke. 2007; 38(8): 2284-2291.
20. Tablan O.C., Anderson L.J., Arden N.H. et al. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia: the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for Disease Control and Prevention. Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 1994; 15: 587-627.
21. Vincent J.L., Bihari D.J., Suter P.M. et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. JAMA. 1995; 274(8): 639-644.

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

Статья получена/article received 12.01.2017 г.



Дорогие, милые женщины!

*Сердечно поздравляем вас с самым красивым и светлым
весенним праздником – днем 8 Марта!*

*Природа наделила женщин несравненной красотой
и неиссякаемой энергией, душевной нежностью
и безаветной преданностью, жизненной мудростью
и удивительным терпением. Вы храните семейный
очаг, воспитываете детей, добиваетесь успехов
в профессиональной деятельности, оставаясь при этом
всегда молодыми и прекрасными. Лечите пациента
не только таблеткой, но и добрым, ласковым словом!*

*Ведь вы – Женщины-врачи!
И вы способны творить чудеса.*

*В этот весенний день желаем вам улыбок,
замечательного праздничного настроения,
семейного счастья, благополучия, чтобы каждый
рабочий день был удачным, чтобы всё получалось!*

Здоровья Вам и Вашим близким!

*Будьте всегда обаятельными, женственными
и любимыми!*

**А.С. Дворников^{*1,2}, П.А. Скрипкина^{1,2},
С.К. Дворников^{1,3}, А.П. Ракша^{1,3}, О.В. Минкина¹**

¹ — ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия

² — Кафедра дерматовенерологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия

³ — Кафедра патологической анатомии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия

ОПУХОЛЬ-АССОЦИИРОВАННАЯ ЛОКАЛИЗОВАННАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ В СОЧЕТАНИИ С ПРИОБРЕТЕННЫМ ВИТИЛИГО: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

**A.S. Dvornikov^{*1,2}, P.A. Skripkina^{1,2}, S.K. Dvornikov^{1,3},
A.P. Raksha^{1,3}, O.V. Minkina¹**

¹ — The Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² — Department of dermatology, Medical faculty, The Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ — Department of Pathological Anatomy, Medical faculty, The Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

TUMOR-ASSOCIATED LOCALIZED SCLERODERMA IN CONJUNCTION WITH ACQUIRED DISSIMINATED FORM OF VITILIGO: A CLINICAL CASE

Резюме

Представляем клинко-лабораторное наблюдение пациентки 62 лет с сочетанными дерматологическими опухоль-ассоциированными нозологиями: локализованной формой склеродермии, приобретенной диссеминированной формой гипомеланоза (витилиго). Первичное обращение пациентки в медицинское учреждение дерматологического профиля было обусловлено последовательным возникновением жалоб: появлением участков измененной кожи в области левой молочной железы, позднее возникновением высыпаний на коже в зоне декольте, а также в области передней поверхности живота. При дальнейшем обследовании у пациентки верифицирована злокачественная опухоль левой молочной железы, в связи с чем проведено соответствующее (комплексное) лечение в условиях медицинского учреждения онкологической службы. По истечении 1,5 лет после секторальной мастэктомии пациентка вновь обратилась к врачу-дерматологу с жалобами на возобновившуюся активность склеродермического процесса в области левой молочной железы. На фоне активизации дерматологических симптомов у пациентки диагностирован рецидив опухолевого роста в левой молочной железе.

Данное клиническое наблюдение является многоцелевым: во-первых, оно наглядно демонстрирует важность соблюдения принципа онкологической настороженности в повседневной практике специалистов разного профиля, что позволит улучшить раннюю диагностику и, соответственно, лечение основного заболевания; во-вторых, наше наблюдение свидетельствует о неожиданном выявлении паранеоплазийного профиля непопулярных в этой категории, но часто встречающихся в популяции дерматозов.

Ключевые слова: локализованная склеродермия, опухоль-ассоциированная форма локализованной склеродермии, аутоиммунные заболевания, приобретенное витилиго, онконастороженность, паранеоплазия.

Abstract

We are presenting the clinical and laboratory case of management of 62 years old patient with combined dermatological tumor-associated diseases: localized form of scleroderma, acquired disseminated form of hypopigmentation (vitiligo). The patient initial visit in a medical dermatological facility

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

was due to the emergence of a consistent following complaints such as the sudden appearance of altered skin sites in the left breast and some later the occurrence of rushes on the skin on the chest area and on the anterior surface of the abdomen. Upon further examination of the patient have been verified malignant tumor of the left breast, therefore appropriate (complex) treatment have been conducted in a medical institution of oncology service. After 1.5 years after the sectoral mastectomy the patient appealed to the dermatologist again with a complaints to the renewed activity of scleroderma process on the skin of the left breast. On the background of activation of dermatological symptoms the patient have been diagnosed recurrent tumor in the left breast. This clinical case is a multipurpose: first of all, it is demonstrates the importance of the principle of oncological vigilance in multidisciplinary daily medical practice which would improve early diagnosis and, consequently, treatment of the underlying disease; secondly, the present clinical case suggests an unexpected paraneoplastic contour of the diseases which are unpopular in this category previously, but generally frequent in the population.

Key words: *localized scleroderma, tumor-associated form of localized scleroderma, autoimmune diseases, acquired vitiligo, cancer alertness, paraneoplastic diseases.*

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-1-60-65

Введение

Склеродермия (локализованная, бляшечная форма) и витилиго относятся к заболеваниям с довольно характерными клиническими проявлениями, и, как правило, не представляют трудностей для первичной диагностики. Однако выявление различных иммунологических, ферментативных и других биохимических нарушений у пациентов с данными нозологиями означает, что в патологический процесс вовлекаются висцеральные органы и системы, а, следовательно, и дерматологические проявления самым тесным образом могут быть связаны с нарушениями их функционирования. Несмотря на то, что причины появления обоих заболеваний до настоящего времени точно не определены, на протяжении многих десятилетий их возникновение связывали не только с распространенной теорией генетической предрасположенности, но и с различными другими аутоиммунными заболеваниями: аутоиммунным тиреоидитом, ревматоидным артритом, красной волчанкой; с заболеваниями печени инфекционного или токсического генеза, а также с воздействием многообразия прочих инфекционных и токсических агентов, нервно-психических стрессов. Например, согласно недавним исследованиям около 20% пациентов только с витилиго имеют, как минимум одно коморбидное аутоиммунное заболевание [13]. Распространенность локализованной склеродермией по данным литературы составляет от 0,3 до 3 случаев на 100 000 человек [8]; заболеваемость витилиго в мире — от 0,1 до 4% [5, 17]. Несмотря на то, что оба заболевания встречаются в популяции довольно часто, вероятность сочетанного представления диссеминированных форм этих дерматологических нозологий у одного пациента невелика и является, вероятно, клиническим маркером некой глобальной аутоиммунной дисфункции, выявление которой первостепенно и кардинально меняет алгоритм диагностической тактики.

В патогенезе обоих заболеваний выделяют различные гипотезы обменных, сосудистых, иммунных

нарушений, изменения регуляции вегетативной нервной системы и нейроэндокринные расстройства. Однако в последние два десятилетия к традиционно популярным этиопатогенетическим аспектам добавился еще один: заболевания с аутоиммунным профилем в большей степени сопровождаются какой-либо онкологической патологией по сравнению с общепопуляционной онкозаболеваемостью [9, 16]. Несмотря на то, что причины этого процесса до конца не выяснены, предполагается, что потенцирующая взаимосвязь «онкология — аутоиммунное заболевание» может быть двунаправленным процессом [12]. Например, хронический воспалительный процесс и воздействие на организм в целом от протекающего аутоиммунного заболевания, а также от специфического лечения, могут послужить стартом для малигнизаций; и наоборот, противоопухолевые иммунные реакции, направленные на злокачественные образования могут стать перекрестно-активными в результате аутоиммунной реакции. Некоторые исследователи полагают, что при злокачественных образованиях в кровь и тканевую жидкость выделяются биологически активные вещества, стимулирующие не только прогрессирование злокачественного процесса, но и способствующие возникновению других клинических симптомов, в том числе и кожных, так называемых, паранеопластических дерматозов [1]. По некоторым литературным данным, в клинической картине почти у 60% больных злокачественными новообразованиями возникают так называемые паранеопластические симптомы [6]. Разнообразные паранеоплазии кожного покрова в 20-35% случаев являются первыми, а иногда и единственными признаками злокачественной опухоли [3]. Описано более 70 заболеваний кожи и ее придатков, наблюдаемых у онкологических больных [7]. Среди них выделяют так называемые облигатные (черный акантоз, круговидная эритема Гаммела, акрокератоз Базекса, приобретенный гипертрихоз пушковых волос, мигрирующая эритема, карциноидный синдром и др.), факультативные (дерматомиозит, генерализованный кожный зуд, буллезные дерматозы, мигрирую-

ший тромбоз, первичный системный амилоидоз кожи, панникулит Вебера-Крисчена, синдром Пейтца-Еггерса-Турена) и вероятные (острые/подострые фигурные эритемы, приобретенный ихтиоз, эритродермия, опоясывающий лишай, ладонно-подошвенная кератодермия, синдромы Коудена и Гарднера, гангренозная пиодермия, множественные кератоакантомы) паранеопластические дерматозы [6]. Настороженность в отношении опухоли-ассоциированной формы локализованной склеродермии, как паранеопластического процесса, была установлена при обращении больных, у которых данный дерматоз появился в возрасте старше 50 лет, особенно если процесс быстро прогрессировал, носил сочетанный характер, сопровождался отягощенным онкологическим анамнезом, и, особенно, если сочетался с дерматозами, сопровождающимися вторичным иммунодефицитным состоянием (приобретенное витилиго, опоясывающий лишай) [2, 10]. По-видимому, в ситуации склеродермического процесса патофизиологические взаимоотношения «склеродермия — опухоль» детерминируются, прежде всего, недостаточностью регуляторной функции нейрогуморальной системы и эфферентной исполнительной деятельности иммунобиологического надзора [4].

Практикующим врачам в повседневной профессиональной деятельности приходится сталкиваться с нестандартными, зачастую труднообъяснимыми клиническими историями. В настоящей работе рассматривается одно из таких наблюдений, а именно, особая сочетанная форма двух дерматологических заболеваний — локализованная склеродермия/диссеминированное витилиго, опухоль-ассоциированные.

Клинический случай

Пациентка М., 62 лет обратилась с жалобами на внезапное появление множественных чётко-очерченных сливных белесоватых пятен на коже в области груди, живота, субъективно не причиняющих беспокойства (**Фото 1, 2**). Из анамнеза стало известно, что в течение 15 лет, предшествующих настоящему обращению, пациентка наблюдалась в районной дерматологической клинике с диагнозом «Локализованная склеродермия, бляшечная форма», получала традиционные лечебные рекомендации с единственным клиническим проявлением заболевания: одиночная крупная бляшка на коже в области левой молочной железы.

На момент осмотра клиническая картина представлена солитарным очагом цвета «слоновой кости» в виде бляшки с выраженным пальпаторным



Фото 1. Бляшечная склеродермия и приобретенное витилиго с новообразованием молочной железы (дерматозы сочетанные с новообразованием молочной железы).

Photo 1. Patch scleroderma, acquired vitiligo and mammary neoplasm (dermatosis observed together with mammary neoplasm).



Фото 2. Бляшечная склеродермия и приобретенное витилиго в сочетании с новообразованием молочной железы (единичная гладкая уплотненная бляшка цвета слоновой кости на коже левой молочной железы, появившаяся более 15 лет назад; белесоватые макулы на коже передней поверхности туловища возникли около 2 лет назад).

Photo 2. Patch scleroderma, acquired vitiligo in combination with mammary neoplasm (solitary glabrous and solid ivory white plaque on the skin in the region of the left breast which appeared more than 15 years ago; whitish maculas on the skin in the region of the front surface of the body which appeared about 2 years ago).

уплотнением в центральной части, восковидным оттенком, визуализируется выраженная сглаженность кожного рисунка в пределах очага. По периферии бляшки наблюдался воспалительный венчик роста розовато-фиолетового цвета (косвенное клиническое свидетельство активности патологического процесса). В месте поражения кожа плохо собиралась в складку, отсутствовало потоотделение, визуализировалось нарушение (отсутствие) роста vellusных (пушковых) волос. Очаг продолговатой формы до 5 см в диаметре. Также на коже груди и живота визуализировались сливные и солитарные макулы яркого белесоватого цвета неправильной формы с четкими границами, при пальпации кожа в данных очагах собиралась в складку, кожный рисунок в пределах макул не изменен, высыпания от 1 до 10 см в диаметре. Дополнительно: наследственность по онкопатологии отягощена; аллергоанамнез без особенностей.

При обращении пациентки проведен биопсийный забор материала (кожа, подлежащие ткани) из нескольких участков патологически измененной кожи (давно существующий очаг по типу бляшки и вновь возникшие макулезные высыпания) с последующим патоморфологическим исследованием. При гистологическом исследовании в части исследуемых образцов изменения были представлены истонченным эпидермисом с умеренно выраженным гиперкератозом при наличии небольшого количества неравномерно рассеянных «светлых клеток» — меланоцитов, признаков наличия в них характерного пигмента не выявлено, что соответствует структурным изменениям характерным для витилиго (второй образец биопсийного материала, **Фото 3**).

При исследовании других кожных фрагментов определялась артофия эпидермиса с некоторой вакуолизацией клеток базального слоя и неравномерным накоплением меланина, сосочки сглажены, а сосочковый слой сужен. Однако, наибольшие изменения выявлены в истонченной дерме, где определялись пучки гипертрофированных и склерозированных компактно расположенных коллагеновых волокон. Придатки кожи и воспалительные изменения не определялись, имела место редукция сосудистого русла с появлением обширных аваскулярных полей, что характерно для поздней склеротической стадии локализованной склеродермии (первый образец, **Фото 4**).

Учитывая одновременное наличие двух дерматозов: локализованной склеродермии и приобретенного витилиго, которое появилось в возрасте старше 50 лет, а также данные семейного анамнеза, пациентка была направлена к онкологу для расширенно-

го обследования в рамках онко-скрининга. Диагностирована злокачественная опухоль левой молочной железы, проведена секторальная мастэктомия.

Однако спустя 1,5 года пациентка вновь обратилась в дерматологическую клинику с жалобами на возникновение множественных очаговых изменений кожи в области передней поверхности туловища, чувство уплотнения кожи в очагах высыпаний, стянутости, онемения, болезненности. С учетом предшествующего анамнеза пациентка повторно была направлена к онкологу: диагностирован рецидив злокачественного новообразования молочной железы.

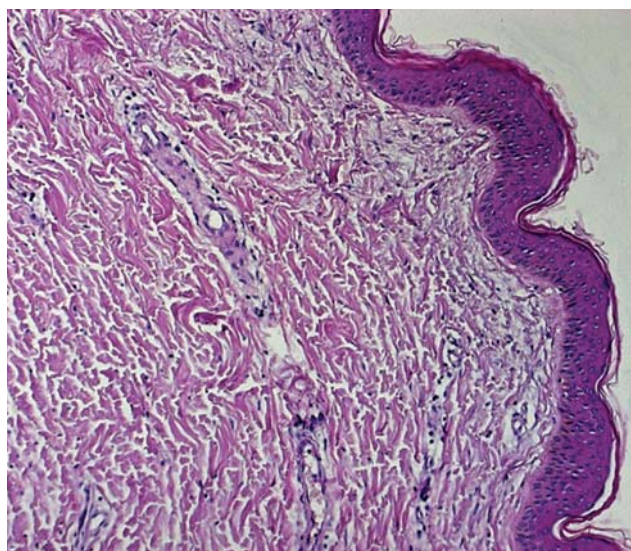


Фото 3. Витилиго. Окраска гематоксилином и эозином. ×200

Photo 3. Vitiligo. H&E stain. ×200

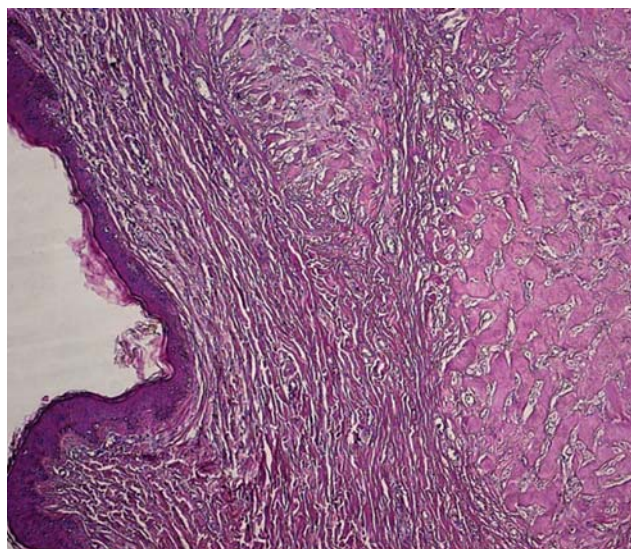


Фото 4. Локализованная склеродермия. Окраска гематоксилином и эозином. ×100

Photo 4. Localized scleroderma. H&E stain. ×100

Заключение

Неоплазия («plasis» образование, формирование) — это образование новой ткани. Паранеоплазия (синоним — парагенезис) — совместное образование чего-то (элементов, клетки, ткани и т.д.). С позиции лексикологии (от греческого «para») — «пара-» означает «рядом с чем-то». Вероятно, термин «паранеопластический» был предложен (в 1948 году) для того, чтобы обратить внимание на процессы, которые сочетаются с онкологическими заболеваниями («параонкологический»). Однако в дерматологической практике часто не разграничивается понятие «сопутствие явлению» и принцип «совместного образования», т.е. совместного формирования двух и более заболеваний. Поэтому применение термина «паранеопластический» вполне правомерно только при диагностическом подтверждении с указанием, что есть «возле» — либо «сопутствие», либо «совмещение». Оба варианта «паранеоплазии» имеют место у дерматологических больных. Для организации эффективного лечения и прогноза очень важно признать, что вариант «совмещения» дерматологических и опухолевых заболеваний в клиническом развитии является ведущим, что есть паранеоплазия. Поэтому, отпадает необходимость поиска других неологизмов. Термин «паранеопластический» применим в случае «совместного образования», а не сопутствия, например дерматоза и злокачественной висцеральной опухоли. Не без оснований можно предполагать, что локализованная склеродермия служит более ранним, чем системная склеродермия, «патогенетическим сигналом» висцеральной склеродермии и/или висцерального типа/уровня онкогенеза/онкологического заболевания.

Объективная тенденция роста числа онкологических заболеваний во многих странах мира влияет в целом на распространение паранеопластических феноменов в общем и склеродермии, её опухоль-ассоциированной формы в частности [1, 4, 15]. При дебюте склеродермии у пациентов в возрасте после 50 лет, атипичной клинической картине заболевания, сочетанном характере дерматоза следует исключать системный склеродермический процесс и злокачественный опухолевый рост. Клинические проявления при редкой форме или атипичном течении склеродермии можно использовать в качестве клинических маркеров для раннего распознавания опухолевого процесса.

На наш взгляд, необходимо проведение дальнейших исследований, как клинических, так и лабораторных, для изучения подобных сложных взаимосвязей и опосредованности визуально-доступных и скрыто-протекающих патологических состояний, что позволит количественно оценивать степень риска развития онкологической патологии, идентифици-

ровать уникальные клинические фенотипы, связанные с раком, определять биологическую связь между опухоль-ассоциированными процессами, а также определять оптимальные стратегии для скрининга и лечения основного заболевания.

Локализованная склеродермия, протекающая в сочетании с дерматозами с неуточненной этиологией или аутоиммунным профилем, диктует тщательность расширенного клинико-диагностического поиска для исключения системного склеродермического и злокачественного опухолевого процесса.

Ⓐ

Список литературы/References:

1. Болотная Л.А., Сербина И.М. Паранеопластические дерматозы. Международный медицинский журнал «Дерматология». 2008; 3: 86-90.
Bolotnaya L.A., Serbina I.M. Paraneoplastic dermatoses. The international medical Journal "Dermatology". 2008; 3: 86-90.
2. Дворников А.С. Склеродермия как болезнь, ассоциированная со злокачественными заболеваниями. Вестник новых медицинских технологий. 2011; 18(2): 419-420.
Dvornikov A.S. Scleroderma as a disease associated with malignant disorders. Herald of new medical technologies. 2011; 18(2): 419-420.
3. Кузнецова Н.П., Чашин А.Ю. К вопросу о паранеоплазиях кожи. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2003; 5: 6-8.
Kuznetsova N.P., Chashchin A.Y. To the issue of skin paraneoplastic disorders. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2003; 5: 6-8.
4. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей. Санкт-Петербург. Издание второе, дополненное. Часть I., 2015, 223 с.
Merabishvili V.M. The statistics of a cancer (traditional methods, new information technologies): A Guide for Physicians. St. Petersburg. Second Edition, Revised. Part I., 2015, 223 p.
5. Усовецкий И.А., Шарова Н.М., Короткий Н.Г. Комплексный поэтапный метод лечения витилиго у детей и подростков. Педиатрия. 2010; 89(4): 49-54.
Usovetskiy I.A., Sharova N.M., Korotkiy N.G. A comprehensive phased treatment of the vitiligo in children and adolescents. Journal of Pediatrics. 2010; 89(4): 49-54.
6. Фицпатрик Д.Е., Эллинг Д.Л. Секреты дерматологии. СПб.: Невский диалект. 1999, 512 с.
Fitzpatrick D.E., Elling D.L. Secrets of Dermatology. St. Petersburg: Nevsky Dialect. 1999, 512 p.
7. Черникова Л.И. К вопросу о паранеоплазиях кожи. Актуальные вопросы дерматологии, венерологии и ВИЧ/СПИД инфекции. Сборник научных трудов, посвящен 90-летию со дня рождения профессора Б.А. Задорожного. Под редакцией проф. А.М. Дашука. Харьков. 2013, 3 с.
Chernikova L.I. To the issue of skin paraneoplastic disorders. Actual questions of dermatology, Venereology and HIV / AIDS infection. Collection of scientific works, dedicated to the 90th birthday of Professor B.A. Zadorozhny. Edited by prof. A.M. Daschuk. Kharkiv. 2013, 3 p.

8. Шостак Н.А., Дворников А.С., Клименко А.А. и др. Локализованная (очаговая) склеродермия в общей медицинской практике. Лечебное дело. 2015; 4: 45-52. Shostak N.A., Dvornikov A.S., Klimenko A.A. et al. Localized scleroderma in general medical practice. Journal of Medicine. 2015; 4: 45-52.

9. Abu-Shakra M., Buskila D., Ehrenfeld M. et al. Cancer and autoimmunity: autoimmune and rheumatic features in patients with malignancies. Annals of the rheumatic diseases. 2001; 60(5): 433-441.

10. Bonilla-Abadía F., Muñoz-Buitrón E., Ochoa C.D. et al. A rare association of localized scleroderma type morphea, vitiligo, autoimmune hypothyroidism, pneumonitis, autoimmune thrombocytopenic purpura and central nervous system vasculitis. Case report. BMC Res Notes. 2012; 20(5): 689.

11. Dancey A.L., Waters R.A. Morphea of the breast. Two case reports and discussion of the literature. Journal of Plastic Reconstr Aesthet Surg. 2006; 59(10): 1114-1117.

12. Franks A.L., Slansky J.E. Multiple associations between a broad spectrum of autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases and cancer. Anticancer research. 2012; 32(4): 1119-1136.

13. Gill L., Zarbo A., Isedeh P., Jacobsen G. et al. Comorbid autoimmune diseases in patients with vitiligo: A cross-sectional study. Journal of the American Academy of Dermatology. 2016; 74(2): 295-302.

14. Joseph C.G., Darrah E., Shah A.A., et al. Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer. Science. 2014; 10(343): 152-157.

15. Reynolds T.D., Knights S.E. Recurrent metastatic breast cancer presenting with paraneoplastic scleroderma. BMJ Case Rep. 2014; doi: 10.1136/bcr-2014-203575.

16. Tomer Y., Sherer Y., Shoenfeld Y. Autoantibodies, autoimmunity and cancer (review). Oncology reports. 1998; 5(3): 753-761.

17. Topal I.O., Gungor S., Kocaturk O.E. et al. Nail abnormalities in patients with vitiligo. Anais brasileiros de dermatologia. 2016; 91(4): 442-445.

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 06.02.2017г.

Классификационные критерии системной склеродермии (EULAR/ACR 2013)		
Параметры (Items)	Варианты признаков (Subitems)	Баллы
Утолщение кожи обеих рук выше пястно-фаланговых суставов		9
Утолщение кожи пальцев	Отек пальцев	2
Все пальцы дистальнее пястно-фаланговых суставов		4
Дигитальная ишемия	Язвочки	2
	Рубчики	3
Телеангиоэктазии		
Капилляроскопические изменения		2
ЛАГ и/или интерстициальное поражение легких		2
Феномен Рейно		2
Специфичные аутоантитела (анти-Scl-70, АЦА, к РНК-полимеразе III)		3
Пациенты, набирающие в сумме 9 баллов и более, классифицируются как имеющие достоверную ССД. Чувствительность 91%, специфичность 92%.		

65

Н.Т. Вату́тин², Н.С. Коваленко¹, Е.В. Склянная²,
А.Н. Загоруйко^{*2}, М.А. Эль-Хатиб², С.В. Старченко¹,
М.В. Макарова¹, И.Г. Ложечник¹

¹ — отделение гематологии, Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк, Украина

² — кафедра госпитальной терапии, Донецкий национальный медицинский университет им.М.Горького, Донецк, Украина

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ «НЕСЕКРЕТИРУЮЩЕЙ» МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

N.T. Vatutin², N.S. Kovalenko¹, E.V. Sklyannaya², A.N. Zagoruiko^{*2},
M.A. El-Khatib², S.V. Starchenko¹, M.V. Makarova¹, I.G. Lozhechnyk¹

¹ — Department of hematology, V.K. Gusak Institute of urgent and reconstructive surgery, Donetsk, Ukraine

² — Department of hospital therapy, M.Gorky Donetsk national medical University, Donetsk, Ukraine

DIAGNOSTIC OF NONSECRETORY MULTIPLE MYELOMA (CLINICAL CASE)

Резюме

В статье представлен клинический случай несекретирующей множественной миеломы, верифицированной при помощи иммуногистохимического исследования опухолевого биоптата. Приведенное наблюдение вызывает интерес развитием в дебюте заболевания экстрамедуллярных опухолевых очагов наряду с костными деструкциями, что затруднило его своевременную диагностику. Сложность диагностики состояла также и в минимальной плазмоклеточной инфильтрации костного мозга, нормальном значении СОЭ, отсутствии патологического градиента при иммунохимическом исследовании белков сыворотки и мочи и глубокого гуморального иммунодефицита.

Ключевые слова: несекретирующая множественная миелома, диагностика

Abstract

The article presents a clinical case of nonsecretory multiple myeloma, verified with immunohistochemical staining. It was hard to prove the diagnosis as the patient had extramedullary lesions adding to the bone destructions, the bone marrow was minimally infiltrated with plasma cells, ESR was normal, no monoclonal protein was present in the serum and urine.

Key words: nonsecretory multiple myeloma, diagnostics

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-1-66-70

ИГХ — иммуногистохимический, ММ — множественная миелома, НММ — «несекретирующая» множественная миелома, СОЭ — суммарная очаговая доза

Множественная миелома (ММ) или болезнь Рустицкого–Калера — одно из самых распространенных заболеваний крови, составляющее более 10% среди всех гемобластозов [3]. Заболеваемость ММ приходится преимущественно на лица старше 40 лет, при этом

средний возраст больных составляет около 70 лет [10, 9, 12]. Однако в литературе описаны единичные случаи данной патологии, встречаемые у лиц молодого возраста. Частота заболеваемости ММ среди мужчин и женщины не отличается между собой [1, 10, 11, 12].

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

Основываясь на международных рекомендациях [7], диагноз ММ ставится согласно следующим критериям:

1. Выявление в костном мозге плазматических клеток 10% и более и/или плазмноклеточной опухоли в биопсийном материале пораженной ткани;
2. Присутствие в сыворотке крови и/или моче моноклонального белка;
3. Наличие одного или более следующих признаков поражения органов или тканей, связанных с плазмноклеточной пролиферацией:
 - гиперкальциемия ($> 11,5$ мг/дл или же $> 2,65$ ммоль/л),
 - почечная недостаточность (креатинин > 2 мг/дл или же > 177 мкмоль/л),
 - анемия ($Hb < 10$ г/дл или на 2 г/дл ниже его нормального уровня),
 - поражения костей (остеолитические поражения, остеопороз или патологические переломы).

Одним из вариантов ММ, который возможно обнаружить до 5% всех случаев заболевания [13, 6] является так называемая «несекретирующая» множественная миелома (НММ). Впервые случаи НММ были описаны Н. Serre и соавт. более 55 лет назад. Для данного варианта ММ характерно отсутствие патологической секреции моноклональных иммуноглобулинов (Ig) и/или их легких цепей при определении методом стандартного иммунохимического исследования белков сыворотки крови и мочи с иммунофиксацией, в отличие от классической ММ.

Однако при НММ имеет место продукция небольшого количества легких цепей, которые можно обнаружить методом их количественного определения в сыворотке крови. Этот метод является более чувствительным, с его помощью возможно обнаружить даже следовые количества моноклональных Ig и их фрагментов [4]. Примерно в 20% случаев «несекретирующей» ММ опухоль не продуцирует и легкие цепи и М-протеин из-за выраженной атипичности опухолевых клеток (в таком случае ММ будет носить название «непродуцирующей») [2, 8].

В этом случае для установления диагноза ММ обязательным критерием будет являться наличие моноклональной пролиферации плазматических клеток. Помимо цитологического и гистологического исследований костного мозга для первичной диагностики НММ возможно использование иммунологических методов исследования: проточной цитометрии клеток костного мозга и иммуногистохимического (ИГХ) исследования. Наиболее важными маркерами, которые имеют дифференциально-диагностическое значение, являются CD138,

CD38, CD56, цитоплазматические и поверхностные Ig и особенно экспрессия κ - и λ - легких цепей [2, 8].

В практической работе довольно часто возникают диагностические трудности в постановке диагноза НММ, особенно на начальных этапах болезни, это приводит к увеличению времени от момента появления клинических симптомов до установления диагноза до нескольких месяцев и даже лет [5]. Об этом свидетельствует и наше наблюдение.

У пациентки Н., 55 лет, пенсионерки, в мае 2011 г. болезнь манифестировала появлением опухолевого инфильтрата в правой молочной железе, деструктивных изменений в ребрах правой половины грудной клетки, грудном отделе позвоночника и левом тазобедренном суставе. В противоопухолевом центре после цитологического анализа пунктата опухолевого инфильтрата был выставлен диагноз: «злокачественное заболевание правой молочной железы с метастазами в кости». В связи с этим проводилось 4 курса лучевой терапии: на правую половину грудной клетки в суммарной очаговой дозе (СОД) 45 Гр, на очаги костных деструкций (ребра, левую половину таза, грудной отдел позвоночника) — в СОД 24 Гр на каждую из зон. Параллельно вводились антирезорбенты. В 2013 г. в связи с неэффективностью проводимого лечения и увеличением опухолевого инфильтрата, дважды выполнялась его трепанобиопсия. Только при повторном гистологическом исследовании опухолевого биоптата была заподозрена ММ.

В мае 2013 г. (через 26 мес. от начала клинических проявлений), больная перешла под наблюдение гематологов. При первичном осмотре её беспокоили боли в позвоночнике, грудной клетки, тазобедренных суставах. Отмечался экзофтальм справа. Правая молочная железа была отечна, в верхней ее части пальпировалось опухолевидное образование до 4, 5 см в диаметре. Имелась умеренная нормохромная анемия (эр. $3,55 \cdot 10^{12}$, Hb 116 г/л), повышение СОЭ до 30 мм/час. В биохимическом анализе крови, за исключением незначительного повышения уровня β -2 микроглобулинов до 2,66 мг/л и С-реактивного белка до 20,73 мг/л, патологических изменений не было обнаружено.

При цитологическом исследовании костного мозга, взятого из нескольких костей, количество плазматических клеток не превышало 4,0%.

При проведении электрофоретического исследования белков сыворотки и мочи патологические градиенты выявлены не были (табл. 1, рис. 1). Метод иммунофиксации также продемонстрировал нам

Таблица 1. Результаты электрофоретического исследования белков сыворотки крови
Table 1. Serum immunoelectrophoresis results

Белковые фракции/ Protein fractions	Относительное содержание/ Relative content, %	Абсолютное содержание, г/л/ Absolute content, g/l
Альбумин/Albumin	59,1	42,55
α1-глобулины/α1-globulins	5,01	3,61
α2-глобулины/α2-globulins	8,17	5,88
β-глобулины/β-globulins	13,64	9,82
γ-глобулины/γ-globulins	14,08	10,14
Альбумин/глобулины/Albumin /globulins	1,44	

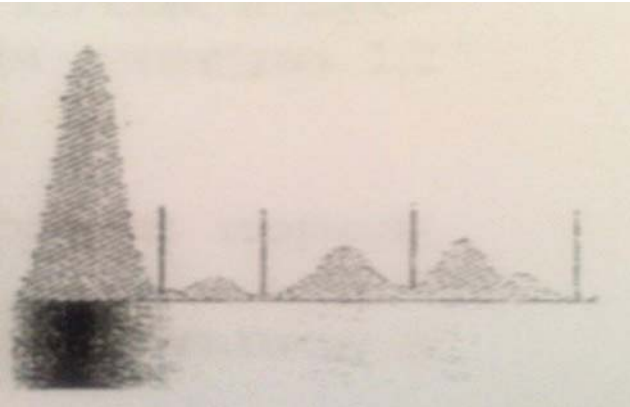


Рисунок 1. Электрофореграмма белков сыворотки крови.
Figure 1. The protein electrophoregram.

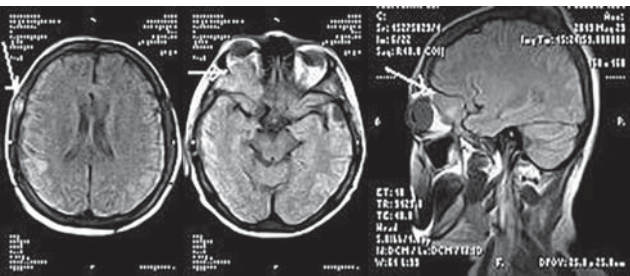


Рисунок 2. Рентгенограммы черепа.
Figure 2. X-ray of the skull.

отрицательный результат. Не выявилось и глубокого гуморального иммунодефицита со снижением Ig всех основных классов (табл. 2).

После проведения электрофоретического исследования, а также иммунофиссации при исследовании сыворотки мочи и крови патологических градиентов (табл. 2) не наблюдалось.

При рентгенологическом исследовании костей скелета только в черепе определялись участки деструкции костной ткани различной величины. С помощью МРТ-исследования головного мозга обнаружены изменения в правой орбите, в проекции лобной и теменной костей справа, экзофтальм правого глазного яблока (рис. 2).

При гистологическом и иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании опухолевого биоптата было сделано заключение о наличии у больной солитарной плазмоцитомы (рис. 3, 4, 5).

На основе результатов гистологического и ИГХ исследований биоптата опухоли пациентке был выставлен диагноз: «несекретирующая» множественная миелома IА ст., остеодеструктивная форма с наличием экстрамедуллярных очагов поражения в правой орбите и правой половине грудной клетки, миеломной нефропатии, ХПН 0.

Таблица 2. Количественное исследование белков сыворотки крови
Table 2. A quantitative study of serum proteins

Показатель/ Type of protein	Значение/ Level	Норма/ Reference ranges	Единицы измерения/ Units
Общий белок/ Total protein	71,99	64-85	г/л
IgG	11,7	7-16	г/л
IgA	2,83	0,7-4,0	г/л
IgM	0,7	0,4-2,3	г/л
κ-цепи/ κ-chains	3,7	1,38-3,75	г/л
λ-цепи/ λ-chains	1,3	0,93-2,42	г/л
κ/λ	2,85	1,17-2,93	

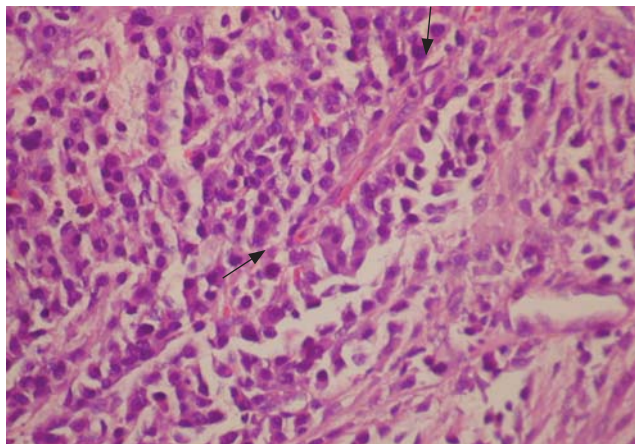


Рисунок 3. Плазматические клетки в биоптате опухоли.

Figure 3. Infiltration of neoplastic plasma cell.

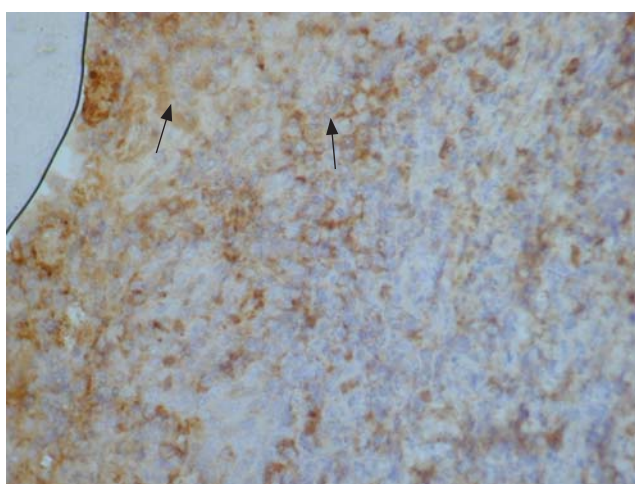


Рисунок 4. Каппа-цепи в биоптате опухоли.

Figure 4. Kappa-chain in the tumor infiltrate.

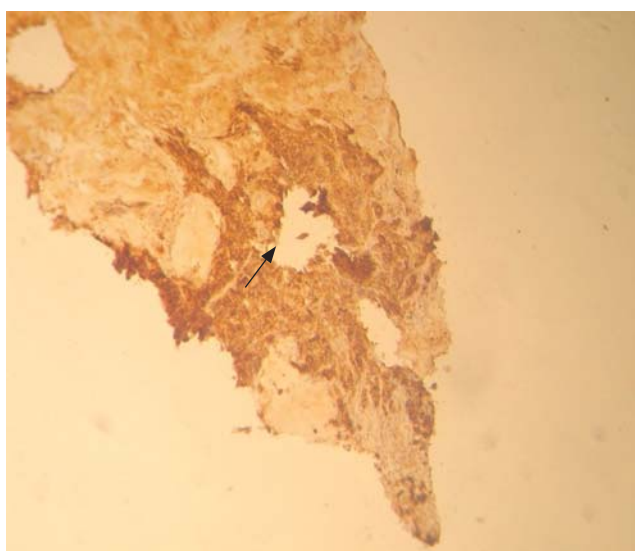


Рисунок 5. Экспрессия опухолевыми клетками CD138.

Figure 5. Immunohistochemical staining showing immunopositivity for CD138.

В течение двух лет наблюдения в клинике пациентка получала различные курсы полихимиотерапии (М2, МРТ, ВСАР+Т, СВМР) без существенного эффекта. Устойчивое клиническое улучшение было получено только при использовании схем, включающих талидомид. Однако после 2-х месячного приема талидомида у больной возникла аллергическая реакция в виде десквамации кожи на ладонях и тяжелой аллергической крапивницы (рис. 6), что сделало в последующем прием данного препарата невозможным. В настоящее время пациентка получает лечение по схеме CVAD.



Рисунок 6. Аллергическая реакция на прием талидомида.

Figure 6. An allergic reaction to thalidomide.

Таким образом, приведенное нами наблюдение вызывает интерес развитием в дебюте ММ экстрамедуллярных опухолевых очагов наряду с костными деструкциями, что затруднило своевременную диагностику. Сложность диагностики состояла также и в минимальной плазмноклеточной инфильтрации костного мозга, нормальном значении СОЭ, отсутствии патологического градиента при иммунохимическом исследовании белков сыворотки и мочи и глубокого гуморального иммунодефицита. Главным в постановке диагноза явилось гистологическое и ИГХ исследования биоптата опухоли.

Ⓐ

Список литературы/References:

1. Андреева Н.Е., Чернохвостова Е.В. Иммуноглобулинопатии. М: Медицины. 1985; 240 с.
Andreeva N.E., Chernohvostova E.V. Immunoglobulinopatii. M: Medicine. 1985; 240 p. [in Russian].
2. Кемайкин В.М. «Несекретирующая» множественная миелома. Часть 1. Астана медициналык журналы. 2011; 68 (6): 22.
Kemajkin V.M. Non secretory multiple myeloma. Part 1. Astana Medical. Journal. 2011; 68 (6): 22 [in Russian].

3. Кравченко Д.В., Ходулева С.А., Новик Д.К. Множественная миелома. Практическое пособие для врачей. Гомель: государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека». 2016: 5. Kravchenko D.V., Hoduleva S.A., Novik D.K. Multiple myeloma. A practical guide for doctors. Gomel: State Institution "Republican Scientific Center for Radiation Medicine and Human Ecology". 2016: 5 [in Russian].
4. Любимова Н.В., Данилов А.Н., Турко Т.А. и др. Свободные легкие цепи иммуноглобулинов в сыворотке крови больных моноклональными гаммапатиями. Вестник Тамбовского университета. Серия: естественные и технические науки. 2014; 19(1): 36-41. Ljubimova N.V., Danilov A.N., Turko T.A. et al. Free light chains in blood serum of patients with monoclonal gammopathies. Vestnik Tambov University. Series: Natural and Technical Sciences. 2014; 19 (1): 36-41 [in Russian].
5. Моисеев С.И., Салогуб Г.Н., Степанова Н.В. Современные принципы диагностики и лечения множественной миеломы: Пособие. СПб.: Издательство СПбГМУ. 2006: 12. Moiseev S.I., Salogub G.N., Stepanova N.V. Modern principles of diagnosis and treatment of multiple myeloma: Guideline. SPb.: Publishing office SPBSMU. 2006: 12 [in Russian].
6. Мостовой В.П., Ильясов Р.К., Муравская Ю.В. Проблемы диагностики и лечения несекретирующей формы множественной миеломы. Кримский терапевтический журнал. 2013; 2: 203. Mostovoj V.P., Il'jasov R.K., Muravskaja U.V. The problems of diagnosis and treatment of non secretory multiple myeloma. Crimean Journal of Internal Diseases. 2013; 2: 203 [in Russian].
7. Национальное гематологическое общество. Российское профессионально общество онкогематологов. Клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. 2014: 3-22. The National Society of Hematology. Russian hematological professional society. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of multiple myeloma. 2014: 3-22 [in Russian].
8. Рыжко В.В., Клодзинский А.А., Варламова Е.Ю. и др. «Несекретирующая» множественная миелома. Клиническая онкогематология. 2010; 3(3): 270-277. Ryzhko V.V., Klodzinskij A.A., Varlamova E.U. et al. Non secretory multiple myeloma. Clinical onkogematolgiya. 2010; 3 (3): 270-277 [in Russian].
9. Choy G.G., Niesvizky R., Michaeli. J. Clin. Immunother. 1995; 4(5): 346-360.
10. DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. Cancer. Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1997; 2(5): 349-373.
11. Hewwel G.M., Alexanian R. Multiple myeloma in young persons. Ann. Intern. Med. 1976; 84: 441-443.
12. Hoffman R., Benz E.B., Shattil S.J. et al. Hematology. Basic Principles and Practice. 1995(Ed.2nd): 323.
13. Low S.F., Mohd Tap N.H., Kew T.Y. et al. Non Secretory Multiple Myeloma With Extensive Extramedullary Plasmacytoma: A Diagnostic Dilemma. Iran J Radiol. 2015; 12(3): 11760.

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 08.08.2016 г.

Уважаемые коллеги!

Журнал «Архивъ внутренней медицины» с 2013 года регулярно проводит научно-практические конференции для врачей терапевтических и смежных специальностей. За этот период в наших мероприятиях приняло участие свыше 15 000 врачей. Основной целью проводимых конференций является ознакомление широкого круга практикующих врачей с передовыми отечественными и зарубежными достижениями в профилактике, лечении и диагностике заболеваний: актуальными стандартами лечения, новыми данными исследований, методиками применения препаратов и изменениями в показаниях и дозировках, новинками в сфере медицинского оборудования. Со второго полугодия 2016 года журнал, являясь официальным провайдером мероприятий, проводимых в рамках программы по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования МЗ РФ, подает на аккредитацию все проводимые конференции. Таким образом, участники конференции получают свидетельства установленного образца, с образовательными кредитами и ИКП (индивидуальными кодами доступа), наличие которых, начиная с 2016 года, обязательно для продления сертификата специалиста. Вы можете ознакомиться с планом проведения мероприятий на сайте журнала в разделе «Образовательные проекты журнала» (<http://school.medarhive.ru/2014-02-16-18-03-21.html>) и записаться на любую заинтересовавшую Вас школу, отправив письмо на адрес school@medarhive.ru.

Редколлегия журнала

И.А. Морозов¹, Л.Ю. Ильченко^{*1,2}, К.К. Кюрегян^{3,4}, А.А. Карлсен^{3,4},
Е.С. Федюкина¹, И.Г. Федоров^{2,5}, Н.В. Петренко⁵

¹ — Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова Российской академии наук», Москва, Россия

² — Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

³ — Научно-исследовательский центр Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

⁴ — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

⁵ — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

ПЕРВЫЕ ДВА СЛУЧАЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С TORQUE TENO MIDI VIRUS (TTMDV), GENUS GAMMATORQUEVIRUS

I.A. Morozov¹, L.Yu. Ilchenko^{*1,2}, K.K. Kyuregyan^{3,4}, A.A. Karlsen^{3,4},
E.S. Fediukina¹, I.G. Fedorov^{2,5}, N.V. Petrenko⁵

¹ — Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis, Moscow, Russia

² — Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ — Research Centre of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

⁴ — Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

⁵ — City Clinical Hospital named V.M. Buyanova, Moscow, Russia

THE FIRST TWO CASES OF CHRONIC HEPATITIS ASSOCIATED WITH TORQUE TENO MIDI VIRUS (TTMDV), GENUS GAMMATORQUEVIRUS

Резюме

Среди населения во многих странах мира установлена чрезвычайно высокая распространённость вирусов *Anelloviridae*, подтверждена гепатотропность и гепатопатогенность некоторых генотипов этого семейства. С помощью молекулярно-биологических, патогистологического, иммуногистохимического и электронно-микроскопического методов представлено описание 2 клинических случаев хронического гепатита, ассоциированного Torque teno midi virus (TTMDV, genus *Gammatorquevirus*), в отсутствие других *Anelloviruses* и каких-либо гепатотропных вирусов (HBV, HCV, GBV-C, CMV).

Ключевые слова: *Torque teno midi virus*, гепатотропность, гепатопатогенность, хронический гепатит.

Abstract

The prevalence of *Anelloviridae* virus is high among population in many countries. The hepatotropic and hepatopathogenic features were confirmed in some genotypes of this family. Two chronic hepatitis B clinical cases associated with Torque teno midi virus (TTMDV, genus *Gammatorquevirus*) in the absence of other *Anelloviruses* and hepatotropic viruses (HBV, HCV, GBV-C, CMV) were described by using of molecular-biological, histopathological, immunohistochemical and electron microscopy methods.

Key words: *Torque teno midi virus*, hepatotropic, hepatopathogenic, chronic hepatitis.

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

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-1-71-77

БП — биоптат печени, ГГТП — гаммаглутамилтранспептидаза, ИГХ — иммуногистохимическое исследование, ИМТ — индекс массы тела, ХГ — хронический гепатит, ХЗП — хронические заболевания печени, ЩФ — щелочная фосфатаза, ЭМ — электронно-микроскопические изображения

Введение

Начиная с 1997 г., в течение 10 последующих лет усилиями японских вирусологов (Okamoto H., Nishizawa T., Ninomiya M. и др.) были открыты три новых вируса человека, главным свойством которых является геном в виде кольцевой одноцепочечной молекулы ДНК: Torque teno virus — «в виде тонкого ожерелья», лат. — (TTV, genus *Alphatorquevirus*) с геномом 3.7–3.8 kb, Torque teno mini virus (TTMV, genus *Betatorquevirus*) с геномом 2.8–2.9 kb и Torque teno midi virus (TTMDV, genus *Gammatorquevirus*) с геномом 3.2 kb. Эти вирусы были объединены в филогенетически неклассифицированное семейство *Anelloviridae*, в которое включены и аналогичные вирусы ряда млекопитающих [8, 10, 12].

В течение 2–3 лет после открытия TTV была установлена чрезвычайно высокая распространённость этих вирусов среди населения во многих странах мира и подтверждена не только их гепатотропность, но и гепатопатогенность некоторых генотипов. Описан характер хронической патологии печени, вызываемой TTV, получены электронно-микроскопические (ЭМ) изображения этого вируса, выделенного из сыворотки крови и фекалий [7], а также в биоптате печени (БП) непосредственно в цитоплазме гепатоцитов [3]. Однако некоторые исследователи до настоящего времени убеждены в отсутствии патогенности TTV, полагая, что это может быть результатом длительного (многовекового) периода коэволюции вируса и хозяина.

Многочисленные эпидемиологические и клинические исследования TTMV свидетельствуют об ассоциации этого вируса с рядом патологических состояний иммунной и дыхательной систем, крови, а также с раком и лимфомами. Вместе с тем, эти исследования не дают точной и полной картины участия TTMV в патологии человека и, в частности, в патологии печени [5].

Что касается TTMDV, то их роль в патологии человека в настоящее время вообще не определена, размер их не известен, а морфология не описана.

В ходе ретроспективных исследований распространённости инфекции *Anelloviridae* среди пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) вирусной и невирусной этиологии, а также здоровых лиц — первичных доноров крови, нами были выявлены три случая моноинфекции TTMDV [1]. У двух женщин с клиническим диагнозом хронический гепатит (ХГ) алкогольной этиологии и ХГ неуточнённой этиологии,

а также у одного первичного донора крови было установлено отсутствие других *Anelloviruses* и каких-либо гепатотропных вирусов (HBV, HCV, GBV-C, CMV). Вирус у больных ХГ был идентифицирован в гепатоцитах с помощью ЭМ, установлен его размер и кратко описан характер хронической патологии печени, вызванной TTMDV [1]. Учитывая, что это было первое в научной литературе описание патологии, возможно обусловленной TTMDV, мы решили представить полное описание данных клинических случаев.

Материал и методы исследования

Сыворотки крови и БП с соответствующей подготовкой были использованы для углублённого изучения с помощью патогистологического, ЭМ, иммуногистохимического (ИГХ) исследований, а также тестирования молекулярно-биологическими методами (ИФА, ПЦР) в лабораториях ИПВЭ им. М.П. Чумакова.

Сыворотка крови и часть биоптата (2 мм) в течение 3 мин с момента получения материала замораживались при температуре — 20 °С на период до 1 недели с последующей транспортировкой (с соблюдением режима охлаждения) в лабораторию для анализа. Другая часть биоптата помещалась в фиксирующую смесь из 2% раствора параформальдегида и 2.5% глутаральдегида на буфере Хенкса, и после фиксации и обезвоживания заключалась в смесь эпоксидных смол эпон–аралдит. В дальнейшем приготовленные ультратонкие срезы после контрастирования уранилацетатом и цитратом свинца изучались в электронном микроскопе JEM-100C (Jeol, Япония). Морфометрию вирионов проводили в программе BioVision (Австрия) при увеличении 30 тыс. в негативном изображении 400% от исходного размера.

Часть ультратонких срезов монтировали на никелиевые сеточки (200 mesh), покрытые формваром и напылённые углеродом (Agar Scientific Ltd), и после деосмирования с помощью Na-метапериодата использовали для проведения иммуноцитохимической верификации вирионов TTMDV. Процедура подготовки препаратов для иммуноэлектронной микроскопии (ИЭМ) с использованием Protein A — Colloidal Gold (10 нм, фирмы EMS) проводилась по методу, детально описанному М. Bendayan [4]. В связи с отсутствием коммерческих антител (АТ) к изучаемому вирусу нами была использована цельная сыворотка крови (разведение 1:50) донора, у которого также была моноинфекция только одним анеллови-

русом TTMDV, но отсутствовал биопсийный материал, что исключало морфологическое исследование.

В качестве отрицательного контроля использовали пропускание этапа инкубации с АТ, либо инкубировали с коммерческими IgG и или с разведённой 1:50 сывороткой здорового донора, не имевшего вирусов семейства *Anelloviridae*.

С целью исключения латентной формы ХГВ у пациентов, было проведено ИГХ выявление HBsAg на парафиновых срезах с архивных блоков из патологоанатомического отделения ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ» с помощью моноклональных АТ к HBsAg (anti-HBs, Cell Marque S1-210 USA) по стандартной методике производителя. Полутонкие срезы для гистологического изучения окрашивали толуидиновым синим.

В образцах сыворотки крови определяли методом ИФА серологические маркеры гепатотропных вирусов HBV и HCV (HBsAg, anti-HBc, anti-HCV) с помощью тест-систем производства ООО «Диагностические системы» по протоколам производителя. Также образцы сыворотки крови тестировали на GBV-C RNA (вируса, ранее известного под названием вирус гепатита G) методом ПЦР, совмещенной с обратной транскрипцией по протоколу, описанному J. Hattori с соавт. [6].

Выделение нуклеиновых кислот из образцов сыворотки крови проводили с помощью набора реагентов «Набор для выделения ДНК/РНК из сыворотки или плазмы на магнитных частицах MP@SiO₂» (производство ЗАО «Силекс») по протоколу производителя.

Для выявления ДНК вирусов *Anelloviridae* образцы сыворотки крови были проанализированы в ПЦР с вложенными праймерами, предложенными M. Ninomiya с коллегами [9], позволяющими дифференцировать TTV, TTMDV и TTMV на основании величины амплифицированного фрагмента.

Для подтверждения специфичности идентификации TTV, TTMDV и TTMV в применяемой ПЦР проводили определение нуклеотидной последовательности полученных фрагментов вирусных геномов методом прямого секвенирования ампликонов. Для подтверждения специфичности амплификации проводили поиск с помощью функции BLAST в базе данных NCBI (National Center for Biotechnology Information).

Результаты исследования и обсуждение

СЛУЧАЙ 1

Пациентка П., 39 лет. Поступила в клинику 28.01.2009 г. с жалобами на общую слабость, увеличение живота в объёме.

Считает себя больной после того, как в период новогодних каникул употребляла алкогольные напитки в умеренных дозах, после чего отметила повышение температуры тела до 38 °С, увеличение живота в объёме. Систематический прием алкогольных напитков в анамнезе категорически отрицает.

Амбулаторно установлена гиперхромная анемия средней степени тяжести и незначительный лейкоцитоз. В биохимическом анализе крови: общий билирубин — 50 мкмоль/л, прямой билирубин — 28.5 мкмоль/л, аспарагиновая аминотрансфераза (АСТ) — 321 МЕ/л, аланиновая аминотрансфераза (АЛТ) — 49 МЕ/л. HBsAg и HCV не обнаружены. Направлена в ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ для обследования и лечения.

При поступлении состояние средней степени тяжести. Индекс массы тела (ИМТ) — 21 кг/м². Кожные покровы и склеры желтушны. Периферических отеков нет. Псориазические бляшки на коже голени. Со стороны органов дыхания, кровообращения и мочевыделительной системы патологии не установлено. Печень увеличена, уплотнена, поверхность ровная, край слегка заострен. Селезенка не пальпировалась. Клинический анализ крови без отклонений. Биохимический анализ крови от 17.02.2009: АСТ — 223 МЕ/л, АЛТ — 48 МЕ/л, гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП) — 1681 МЕ/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) — 372 МЕ/л, общий билирубин — 24.3 мкмоль, прямой билирубин — 9.6 мкмоль.

По данным УЗИ гепатобилиарной системы печень увеличена в размерах, эхогенность повышена, структура диффузно неоднородная, внутривенные протоки и печёночные вены не расширены, сосудистый рисунок нормальный. С целью оценки выраженности активности и стадии фиброза проведена пункционная БП.

При патогистологическом изучении БП установлено расширение портальных трактов за счёт склероза с единичными порто-портальными септами, с тенденцией к аннулярной перестройке долек и склероза вокруг центральных вен. Обнаружена васкуляризация синусоидов, умеренная воспалительная инфильтрация лимфоцитами портальных трактов и долек. Гепатоциты с распространённой мелко- и крупнокапельной жировой инфильтрацией со стиранием балочного строения, явлениями внутриклеточного холестаза, некрозом единичных гепатоцитов. Морфологическое заключение: стеатогепатит умеренной активности (A2), фиброз 2 ст.

СЛУЧАЙ 2

Пациентка М., 65 лет. Поступила в стационар 09.10.2013 с жалобами на постоянные ноющие боли в верхней половине живота; выраженную тошноту, не связанную с приемом пищи и временем суток; эпизодическую рвоту желчью, приносящую облегчение; снижение веса на 7 кг в течение года; повышение температуры до фебрильного уровня (преиму-

щественно в утренние и вечерние часы) с ознобом; боли в большеберцовых костях; одышку в покое; выраженную слабость.

Считает себя больной с марта 2013 г., когда появились вышеописанные жалобы; лечения не получала. С сентября 2013 г. болевой синдром, диспепсические явления усилились, отмечено повышение уровня активности АЛТ, ГГТП. Учитывая данные анамнеза, клиническая картина была расценена как проявление ХГ.

Из анамнеза известно, что в 1973 г. диагностирован синдром Шегрена, с ноября 2011 г. определялись АТ к вирусам герпеса человека 3, 4, 5 типов IgG, IgM. За период последующего наблюдения титр АТ нормализовался.

Клинический анализ крови от 10.10.2013 без отклонений от нормы. Биохимический анализ крови: АСТ — 34 МЕ/л, АЛТ — 52 МЕ/л, ЩФ — 235 МЕ/л, билирубин общий — 10,9 мкмоль, билирубин прямой — 4,1 мкмоль. HBsAg и антитела к HCV не обнаружены.

По данным УЗИ гепатобилиарной системы печень не увеличена в размерах, обнаружены диффузные изменения паренхимы. Для дифференциальной диагностики патологических процессов, определения ИГА проведена пункционная биопсия печени.

При патогистологическом изучении БП установлено: портальные тракты не расширены, с незначительной лимфоидной инфильтрацией, выходом отдельных лимфоидных элементов за пределы по-

граничной пластинки. Синусоиды не расширены, в просвете лимфоидные элементы. Отмечается пролиферация ретикулоэндотелиоцитов, наличие мелких внутридольковых лимфоидных скоплений. В цитоплазме отдельных гепатоцитов отложение жёлчного пигмента. Гепатоциты с зернистой дистрофией; ближе к перивенулярной зоне встречаются группы гепатоцитов с гидропической дистрофией. Некоторые гепатоциты с дисплазией ядер, встречаются двоядерные гепатоциты и апоптозные тельца. При окраске по Ван Гизону выявляется фиброз портальных трактов, коллагеновые волокна в стенках центральных вен, незначительный очаговый перисинусоидальный фиброз. При окраске суданом III жировой инфильтрации гепатоцитов не обнаружено. Морфологическое заключение: ХГ с незначительной степенью гистологической активности (A1), фиброз I ст.

В начале углублённого изучения полученного от этих пациентов материала мы, прежде всего, провели определение нуклеотидной последовательности полученных фрагментов вирусных геномов методом прямого секвенирования ампликонов с целью сравнения их с соответствующими фрагментами геномов 23 генотипов TTVDV, имеющих в генбанке. Оказалось, что у всех пациентов, включая сыворотку крови больного — источника АТ к этому вирусу, даже на таком коротком участке генома имеются оригинальные сочетания нуклеотидов, отсутствующие среди 23 геномов сравнения (рис. 1).



Рисунок 1. Уникальные участки генома TTMDV у обследованных пациенток (№ 24, № 26) и у донора (№ 25) – источника антител к TTMDV.

Figure 1. Unique TTMDV genome regions in the examined patients (№ 24, № 26) and the donor (№ 25) – a source of antibodies to TTMDV

При тщательном светооптическом исследовании установлено, что признаки ХГ у обоих пациенток схожи. Наблюдалась незначительная лимфоидная инфильтрация портальных трактов с выходом за пределы пограничной пластинки, мелкие внутридольковые скопления лимфоцитов, существенное просветление цитоплазмы (цитопатия) гепатоцитов. Наиболее характерным признаком патологии в обоих случаях был внутриклеточный холестаз (рис. 2 а, б), а также дистрофия и некробиоз эпителия жёлчных протоков (рис. 4а). Отмечался умеренный фиброз портальных трактов I–II стадии, а также вокруг центральных вен и в перисинусоидальном пространстве (рис. 4а, б).

На фоне гепатоцитов в состоянии цитопатии встречаются клетки с очень тёмной цитоплазмой (рис. 2а), заполненной осмиофильной массой. При ЭМ подобных клеток установлено, что их цитоплазма содержит огромное количество липофусцина и мелкие капли триглицеридов, являющихся, по-видимому, продуктом лизосомального гидролиза элементов жёлчи, внутриклеточных элементов и, возможно, вирионов (рис. 3а).

Упомянутые выше дистрофия и некробиоз эпителия жёлчных протоков (рис. 4а), скорее всего, затрудняют внутрипротоковый транспорт жёлчи и являются основной патогенетической причиной внутриклеточного холестаза. Этому опосредованно способствует фиброз, который развивается у этих пациентов не только в портальном тракте, но и в пространствах Диссе синусоидов, а также в структурах печёночных долек между гепатоцитами, то есть перичеселлюлярно (рис. 5а).

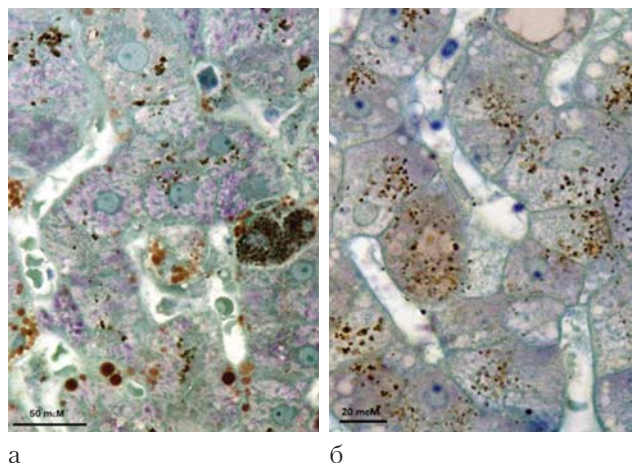


Рисунок 2. Выраженный внутриклеточный холестаз: а – 1 случай; б – 2 случай.

Figure 2. Expressed intracellular cholestasis: а – 1 case; b – 2 case.

Установлен ХГ с наличием минимального портального холангита, умеренного портального и перисинусоидального фиброза II ст., ассоциированных с TTMDV. В первом наблюдении не исключается также возможная роль алкогольного фактора в повреждении печени. Однако, определенное сходство морфологической картины с изменениями в ткани печени пациентки с гепатитом неустановленной этиологии, вызывает сомнения в ведущей роли только токсического фактора в развитии ХГ.

Ассоциация ХГ у обсуждаемых пациенток с вирусной инфекцией *Anelloviridae*, изначально установленной иммунобиологическими методами в сыворотке

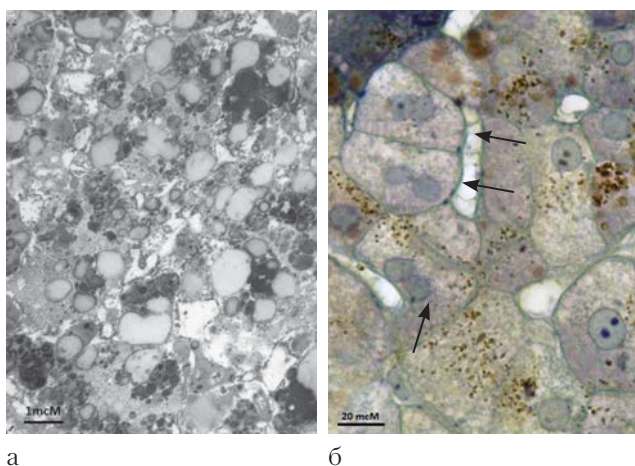


Рисунок 3. а – Ультраструктура гепатоцита с тёмной цитоплазмой (см. текст); б – Двухъядерные гепатоциты (стрелки) как признак регенерации.

Figure 3. а – The ultrastructure of hepatocytes with dark cytoplasm (see text); b – Two-nuclear hepatocytes (arrows) as a sign of recovery.

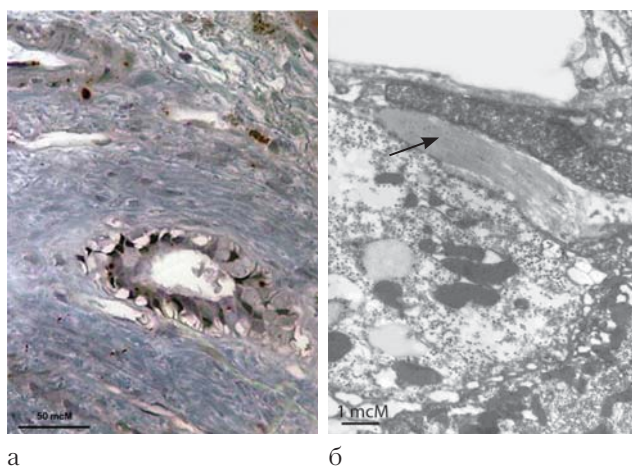


Рисунок 4. а – Фиброз портального тракта; некробиотические изменения эпителия жёлчного протока; б – Коллагеновые волокна (стрелка) в пространстве Диссе синусоида.

Figure 4. а – portal tract fibrosis; necrobiotic changes epithelial bile duct; б – Collagen fibers (arrow) in the space of Disse sinusoid.

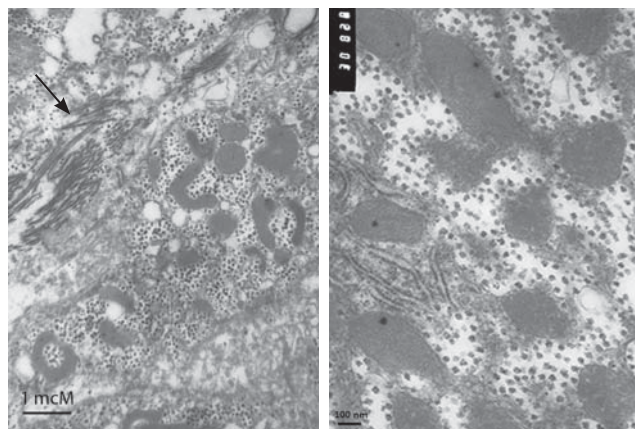


Рисунок 5. а – Коллагеновые волокна между гепатоцитами (стрелка); б – Вирионы TTMDV в цитоплазме гепатоцита с просветлённой цитоплазмой.

Figure 5. а – Collagen fibers between hepatocytes (arrow); б – TTMDV virions in the cytoplasm of hepatocytes with enlightened cytoplasm.

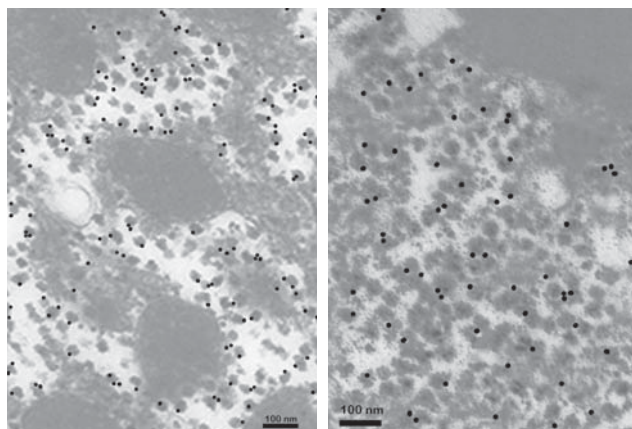


Рисунок 6. Верификация вирионов TTMDV с помощью ИЭМ с использованием Protein A – Colloidal Gold. а – пациентка М.; б – пациентка П.
Figure 6. Verification virions TTMDV using IEM using Protein A – Colloidal Gold. and – patient M.; б – the patient P.

крови и в биоптатах печени, была подтверждена с помощью ЭМ биоптатов. Вирионы TTMDV обнаруживались в огромном количестве во всех гепатоцитах уже при малых увеличениях (рис. 4б, 5а). При большом увеличении TTMDV представлен округлыми электроплотными частицами, хотя их плотность несколько ниже, чем у кальциевых включений в матриксе митохондрий (рис. 5б).

Прямым доказательством того, что обнаруженные вирионы являются именно TT midi представителем *Anelloviridae* служат результаты их верификации с помощью ИЭМ с использованием Protein A — Colloidal Gold (рис. 6 а, б). Отчётливо видно, что продукт реакции наблюдается только в зоне расположения вирионов с непосредственным контактом с вирионами и отсутствует на профилях митохондрий. Отсутствие неспецифической реакции в отрицательных контролях подтверждает, что причиной ХГ у пациенток является именно моноинфекция TTMDV, выявленная нами молекулярно-биологическими методами в сыворотке крови и ткани печени.

Заключение

В последние 15 лет выяснение роли недавно открытых вирусов гепатитов G, TTV и SENV в развитии патологии человека, и, в частности, патологии печени, периодически поднимается в научной литературе, но до сих пор остаётся невыясненной. Это относится и к инфекции, вызванной TTMDV, случайно обнаруженной японскими коллегами при ретроспективном изучении коллекции сывороток крови пациентов, содержащих TTV, всего менее 10 лет назад.

Многие клиницисты не учитывают понятие «терапевтической инфекции», при которой из всех лиц, имеющих в организме бактериальный или вирусный инфект, только у 10-15% наблюдаются клинические проявления соответствующего этой инфекции заболевания. При этом не подвергаются исследованию БП, позволяющие установить не только гепатотропность инфекта, но и его гепатопатогенность. Так, мы не нашли ни одной публикации в мировой литературе, посвященной морфологическим изменениям печени у моноинфицированных TTMDV, за исключением двух наших сообщений [1, 2]. Одной из причин этого является постоянное снижение в последнее время показаний к проведению тонкоигольной БП, заменой которой не может служить фиброэластометрия. Надеемся, что данное сообщение, в котором приводятся доказательства ассоциации ХГ холестагического типа с моноинфекцией TTMDV, привлечёт внимание гепатологов и патологов к этой проблеме.

Ⓐ

Список литературы/ References:

1. Морозов И.А., Зверкова Е.А., Кюрегян К.К. и др. Вирусы рода *Anelloviridae* при хронической патологии печени. ЭИЖ. 2015; 7: 4-11.
Morozov I.A., Zverkova E.A., Kyuregyan K.K. et al. The viruses of *Anelloviridae* family in chronic liver disease. *Exper. and Clinical Gastroenterol.* 2015; 7: 4-11[in Russian].
2. Морозов И.А., Ильченко Л.Ю. TT midi virus (Genus *Gammatorquevirus*) — комменсал или патоген? Мат. XXII Междунар. конгресса «Гепатология сегодня 2016», РЖГК. 2016; 1, Прилож. 47: 15.
Morozov I.A., Ilchenko L.Yu. TT midi virus (Genus *Gammatorquevirus*) — commensal or pathogen? *Mat. XXII Int. Congress «Hepatology Today 2016».* RJGHC. 2016; 1, Suppl. 47: 15 [in Russian].

3. Хомерики С.Г., Ильченко Л.Ю., Морозов И.А., Карлович Т.И. Клинико-морфологические особенности поражения печени у больных, инфицированных вирусом гепатита ТТ. Мир вирусных гепатитов. 2006; 2: 2-8.
Khomeriki S.G., Ilchenko L.Yu., Morozov I.A., Karlovich T.I. Clinico-morphological features of liver damage in patients infected with hepatitis TT. World of viral hepatitis. 2006; 2: 2-8 [in Russian].
4. Bendayan M. Protein A — Gold and Protein G Pstembedding Immuno-electron Microscopy. In: Colloidal Gold. Principles, Methods and Applications. Ed. M.A. Hayat, Academic Press Inc. (London). 1989. P. 33-94.
5. Hausen H., de Villiers E-M. Virus target cell conditioning model to explain some epidemiologic characteristics of childhood leukemias and lymphomas. Int. J. Cancer. 2005; 115: 1-5.
6. Hattori J., Okumura N., Yamazaki Y. et al. Beneficial effect of GB virus C co-infection in human immunodeficiency virus type 1-infected individuals. Microbiol. Immunol. 2007; 51: 193-200.
7. Itoh Y., Takahashi M., Fukuda M. et al. Visualization of TT virus particles recovered from the sera and feces of Infected humans. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000; 279: 718-724.
8. Ninomiya M., Nishizawa T., Takahashi M. et al. Identification and genomic characterization of a novel human torque teno virus of 3.2 kb. J. General. Virology. 2007; 88: 1939-1944.
9. Ninomiya M., Takahashi M., Nishizawa T. et al. Development of PCR assays with nested primers specific for differential detection of three human anelloviruses and early acquisition of dual or triple infection during infancy. J. Clin. Microbiol. 2008; 46: 507-514.
10. Nishizawa T., Okamoto H., Konishi K. et al. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1997; 241: 92-97.
11. Okamoto H. History of discoveries and pathogenicity of T Viruses. TT Viruses: the still elusive human pathogens. E.-M. de Villiers, H. zur Hausen (eds.), Springer Verlag Berlin Heidelberg, 2009; 2-15.
12. Takahashi K., Iwasa Y., Hijikata M., Mishiro S. Identification of a new human DNA virus (TTV-like mini virus, TLMV) intermediately related to TT virus and chicken anemia virus. Arch. Virol. 2000; 145: 979-993.

*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 13.01.2017 г.



VII МЕЖДУНАРОДНАЯ (XII ВСЕРОССИЙСКАЯ) ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ СТУДЕНТОВ И МОЛОДЫХ УЧЁНЫХ — ГААЗОВСКИЕ ЧТЕНИЯ: «СПЕШИТЕ ДЕЛАТЬ ДОБРО...»

Дата проведения: 02 декабря 2017 года

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

ОТКРЫТ ПРИЕМ ТЕЗИСОВ НА 2017 ГОД!

Уважаемые коллеги!

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

Эта конференция — уникальная возможность для молодых врачей представить широкой публике клинический случай из собственной практики.

Клинический случай может быть представлен как в виде доклада, так и в виде постера в одной из следующих секций:

«ТЕРАПИЯ»; «ХИРУРГИЯ»; «ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ»; «ПЕДИАТРИЯ»

Возможен прием тезисов только для публикации, без участия в конференции.

Не упустите возможность стать активным участником конференции!

Помните:

- 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 должно быть 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).

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

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

ОТВЕТЫ на задачу 12, опубликованную в Томе 6, номере 5(31)–2016 г. (стр. 78)

1. *Предположительный диагноз*

Пневмоцистная пневмония

2. *Какой еще материал мог быть использован для обнаружения возбудителя?*

Для обнаружения *P. carinii* могут быть использованы:

- свободно отделяемая мокрота;
- индуцированная мокрота;
- жидкость, полученная при бронхоальвеолярном лаваже;
- трахеальный аспират;
- трансбронхиальный биоптат;
- материал, полученный при открытой биопсии легких

3. *С каким заболеванием чаще всего ассоциировано данное заболевание?*

СПИД. При этом в 90% всех случаев пневмоцистная пневмония развивается при количестве CD4+ лимфоцитов менее 200/мл

4. *Какие препараты рационально использовать для лечения пациента?*

Рекомендованные препараты:

- Базовый препарат — ко-тримоксазол (бисептол).
- При непереносимости и недостаточной эффективности ко-тримоксазола — пентамидин парентерально.
- Препарат резерва — дапсон в сочетании с триметопримом.
- Другая резервная схема лечения — комбинация клиндамицина с примахином.

Список литературы/References:

- Каражас Н.В., Дехнич А.В. Пневмоцистная пневмония: клинические и микробиологические аспекты. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 1999; 1(1): 12-22.
Carajás N.V., Dehnic A.V. Pneumocystis pneumonia: clinical and microbiological aspects. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 1999; 1 (1): 12-22 [in Russian].
- Ватутин Н.Т., Колесников В.С., Тараторина А.А., Ещенко Е.В., Филук А.В., Борт Д.В. Особенности течения пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов. Архив внутренней медицины. 2016; 1(27): 71-76.
Vatutin N.T., Kolesnikov V.S., Taratorin A.A. Eshchenko E.V. Filyuk A.V., Bort D.V. Features of pneumonia in HIV-infected patients. Arhive of Internal Medicine. 2016; 1 (27): 71-76 [in Russian].
- Clinical Radiology. <http://www.guwsmedical.info/clinical-radiology/acute-pulmonary-changes.html>. (дата обращения 21.08.2016).

Задача 13

Пациент 35 лет вызвал врача на дом по поводу интенсивных болей в грудной клетке и повышения температуры тела до 39°C. Боли локализируются за грудиной, не связаны с физической нагрузкой, приемом пищи, эмоциональной нагрузкой, уменьшаются при наклоне тела вперед.

Считает себя больным в течение 3 дней, когда внезапно возникли и narosли указанные жалобы.

При осмотре: состояние средней тяжести, кожные покровы горячие. Нормостенического телосложения. Пациент в вынужденном положении — сидит с наклоном туловища вперед. Перкуссия и аускультация над легкими без патологии. Границы сердца в пределах нормы. При аускультации над всей поверхностью сердца выслушивается грубый систоло-диастолический шум, наилучшая область выслушивания — вдоль левого края грудины. АД 110/70 мм рт ст, ЧСС=PS=110 в минуту. Границы печени в пределах нормы, селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Физиологические отправления (со слов пациента) в норме.

Вопросы:

- Предположите диагноз
- Каковы критерии постановки диагноза
- Каковы критерии оценки прогноза
- Каковы рекомендации по лечению

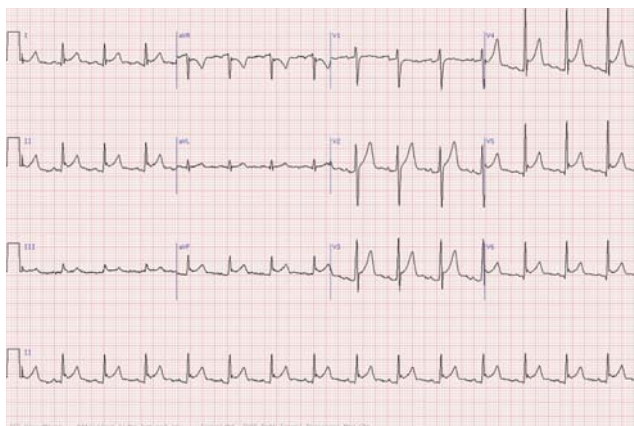


Рисунок 1. Результаты ЭКГ

*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 подрисовочными 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 подрисовочной 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.