

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор — **Ильченко Людмила Юрьевна** — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Заместитель главного редактора — **Былова Надежда Александровна** — к.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Адашева Татьяна Владимировна — д.м.н., профессор,
МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Айнабекова Баян Алькеновна — д.м.н., профессор,
АО «Медицинский университет Астана» (Казахстан, Алматы)
Ватутин Николай Тихонович — д.м.н., профессор,
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
(Донецк, Украина)
Виноградский Борис Викторович — д.м.н.,
Кливлендский медицинский центр (Кливленд, США)
Волкова Наталья Ивановна — д.м.н., профессор,
РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)
Гендлин Геннадий Ефимович — д.м.н., профессор,
РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Дворецкий Леонид Иванович — д.м.н., профессор,
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Заугольников Татьяна Васильевна — к.м.н., доцент,
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Карабиненко Александр Александрович — д.м.н., профессор,
РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Карпов Игорь Александрович — д.м.н., профессор,
Белорусский государственный медицинский университет (Беларусь, Минск)
Медведев Владимир Эрнстович — к.м.н., доцент,
Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)
Михин Вадим Петрович — д.м.н., профессор,
Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия)
Никифоров Виктор Сергеевич — д.м.н., профессор,
СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
Ойроткина Ольга Шонкоревна — д.м.н., профессор,
РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Сайфутдинов Рустам Ильхамович — д.м.н., профессор,
Оренбургская государственная медицинская академия (Оренбург, Россия)
Стаценко Михаил Евгеньевич — д.м.н., профессор,
Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия)
Ткачева Ольга Николаевна — д.м.н., профессор,
Российский геронтологический научно-клинический центр РНИМУ
им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Чесникова Анна Ивановна — д.м.н., профессор,
РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)
Ягода Александр Валентинович — д.м.н., профессор,
Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия)
Якушин Сергей Степанович — д.м.н., профессор,
Рязанский государственный медицинский университет им. И.И. Павлова
(Рязань, Россия)

Редакционный совет

Бойцов Сергей Анатольевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН,
ГНИЦ ПМ МЗ РФ (Москва, Россия)
Васюк Юрий Александрович — д.м.н., профессор,
МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Мазуров Вадим Иванович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН,
СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
Малеев Виктор Васильевич — д.м.н., профессор, академик РАН,
ЦНИИ эпидемиологии Минздрава РФ (Москва, Россия)
Мельниченко Галина Афанасьевна — д.м.н., профессор, академик РАН,
Институт клинической эндокринологии (Москва, Россия)
Мухин Николай Алексеевич — д.м.н., профессор, академик РАН,
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Насонов Евгений Львович — д.м.н., профессор, академик РАН,
НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, Россия)
Никитин Юрий Петрович — д.м.н., профессор, академик РАН,
НИИ терапии СО РАН (Новосибирск, Россия)
Скворцова Вероника Игоревна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН,
Министерство здравоохранения РФ (Москва, Россия)
Терентьев Владимир Петрович — д.м.н., профессор,
РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)
Тюрин Владимир Петрович — д.м.н., профессор,
Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Федосеев Глеб Борисович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН,
СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
Хохлов Александр Леонидович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН,
Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль, Россия)
Шляхто Евгений Владимирович — д.м.н., профессор, академик РАН,
ФМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Научно-практический
журнал для работников
здравоохранения

Включён в Перечень
ведущих рецензируемых
периодических изданий
ВАК Минобрнауки РФ



ARCHIVE OF INTERNAL MEDICINE

www.medarhive.ru

ИЮНЬ 2017 (№ 3(35))

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,
РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

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

Контент доступен под лицензией
Creative Commons Attribution 4.0 License.

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: 10.20514/2226-6704-2017-3

THE EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF — **Ilchenko Ludmila Yurievna** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF — **Bylova Nadezda Alexandrovna** — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

The Editorial Board

Adasheva Tatyana Vladimirovna — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Ayanabekova Bayan Alkenovna — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Kazakhstan, Almaty)
Vatutin Nikolay Tikhonovich — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, Ukraine)
Vinogradsky Boris — Dr. Sci. (Med.), University Hospitals Cleveland Medical Center (Cleveland, USA)
Volkova Natalia Ivanovna — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Gendlin Gannadiy Efimovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Dvoretzky Leonid Ivanovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Zaugolnikova Tatyana Vasilievna — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Karabinenko Alexandr Alexandrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Karpov Igor Aleksandrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Medvedev Vladimir Ernstovich — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the People's Friendship University of Russian (Moscow, Russia)
Mikhlin Vadim Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Kursk state medical university (Kursk, Russia)
Nikiforov Victor Sergeevich — Dr. Sci. (Med.), prof., the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Oynotkinova Olga Shonkorovna — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Sayfutdinov Rustam Ilkhamovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)
Statsenko Mikhail Evgenyevich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)
Tkachyova Olga Nikolaevna — Dr. Sci. (Med.), prof., Russian Gerontology Clinical Research Center the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Chesnikova Anna Ivanovna — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Yagoda Alexander Valentinovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)
Yakushin Sergey Stepanovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov (Ryazan, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Boitsov Sergey Anatolievich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the National Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)
Vasyuk Yuri Alexandrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia)
Mazurov Vadim Ivanovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Maleev Victor Vasilyevich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, professor, the Central Research Institute for Epidemiology (Moscow, Russia)
Melnichenko Galina Afanacievna — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of Clinical Endocrinology (Moscow, Russia)
Mukhin Nikolay Alekseevich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Nasonov Evgeny Lvovich — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of rheumatology of the Russian Academy of Medical Science (Moscow, Russia)
Nikitin Yuri Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the Siberian Branch of the Russian Academy of Science (Novosibirsk, Russia)
Skvortsova Veronika Igorevna — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Russian Ministry of Health (Moscow, Russia)
Terentev Vladimir Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Tyurin Vladimir Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the National medical and surgical center of N.I. Pirogov (Moscow, Russia)
Fedoseev Gleb Borisovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Khokhlov Alexander Leonidovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Yaroslavl state medical university (Yaroslavl, Russia)
Shlyakhto Evgeny Vladimirovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, the Federal Almazov North-West Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia)

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.



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 — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

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

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

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: 10.20514/2226-6704-2017-3

СОДЕРЖАНИЕ

Лекции

- Л.И. Дворецкий*
Путешествие в страну Ятрогения
(Сообщение 2) 165

Обзорные статьи

- С.П. Лукашик, И.А. Карпов*
Острая печеночная недостаточность
у взрослых: Этиология, клинические
проявления, методы коррекции 171

- Ж.В. Максимова, Д.М. Максимов*
Роль витаминов-антиоксидантов в лечении
ревматоидного артрита 181

Оригинальные статьи

- А.В. Захаров, А.Л. Хохлов, А.Э. Эргешов*
Наночастицы серебра в решении проблемы
лекарственной устойчивости возбудителя
туберкулёза 188

- С.А. Помосов, Н.И. Максимов*
Влияние интервальных нормобарических
гипоксических тренировок на качество
жизни и психовегетативный статус
пациентов гипертонической болезнью
с метаболическим синдромом 200

- С.В. Тополянская, И.А. Осиповская, Л.С. Лифанова,
Т.А. Елисеева, О.Н. Вакуленко*
Минеральная плотность и метаболизм костной
ткани у больных хронической сердечной
недостаточностью старческого возраста 205

- Я.М. Вахрушев, А.П. Лукашевич,
М.В. Ляпина*
О возможных механизмах интестинального
избыточного бактериального роста при
желчнокаменной болезни 212

- В.П. Михин, Ю.В. Масленникова,
М.М. Лукьянов*
Структура госпитализации и
антитромботическая терапия у больных
фибрилляцией предсердий в сочетании
с ишемической болезнью сердца
(данные регистра РЕКВАЗА ФП-КУРСК) 217

Разбор клинических случаев

- Г.Ш. Сафуанова, Г.А. Гайсарова,
Е.Г. Царева, Э.Р. Гафарова,
А.Ю. Грабарь, Н.Р. Рябчикова*
Истинная полицитемия, выявленная
у пациента с рестенозом поверхностной
бедренной артерии. Клинический случай
и обзор литературы 224

- Н.С. Чипигина, Н.Ю. Карпова,
М.А. Большакова, Т.Ю. Калинина,
Э.Д. Асхабова, Л.М. Юзашарова,
С.Д. Багманян, К.А. Бадалян,
О. К. Юцевич*
Цинга — забытое заболевание под маской
геморрагического васкулита 228

- Л.И. Дворецкий, Р.М. Ваколюк,
А.К. Каптаева, С.А. Дорошук*
Инфекции, ассоциированные
с имплантацией кардиостимуляторов 233

С 2016 ГОДА СТАТЬИ В ЖУРНАЛ ПРИНИМАЮТСЯ ЧЕРЕЗ РЕДАКЦИОННУЮ ПЛАТФОРМУ:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2017):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

CONTENT

LECTURES

- L.I. Dvoretzky*
Travel to country Iatrogenic (Message 2) 165

REVIEW ARTICLES

- S.P. Lukashyk, I.A. Karpov*
Acute liver failure in adults: etiology, clinical manifesta-tions, methods of correction 171
- Zh.V. Maximova, D.M. Maximov*
The role of vitamins in the treatment of rheumatoid arthritis 181

ORIGINAL ARTICLE

- A.V. Zaharov, A.L. Khokhlov, A.E. Ergeshov*
Silver nanoparticles in the solution of the problem of drug resistance in mycobacterium tuberculosis 188
- S.A. Pomosov, N.I. Maximov*
The effect of interval normobaric hypoxic training on quality of life and psycho-vegetative status of patients with essential hypertension with metabolic syndrome 200
- S.V. Topolyanskaya, I.A. Osipovskaya, L.S. Lifanova, T.A. Eliseeva, O.N. Vakulenko*
Mineral density and metabolism of bone tissue in patients with chronic heart failure insufficiency of senior age 205

- Ya.M. Vakhrushev, A.P. Lukashevich, M.V. Lyapina*
About possible mechanisms of intestinal bacterial overgrowth in cholelithiasis 212

- V.P. Mikhin, Yu.V. Maslennikova, M.M. Loukianov*
Patients with atrial fibrillation and ischemic heart disease: hospitalization structure and antithrombotic therapy (RECVASA AF-KURSK registry) 217

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

- G.Sh. Safuanova, G.A. Gaysarova, E.G. Tsareva, E.R. Gafarova, A.Yu.Grabar, N.R. Ryabchikova*
Polycythemia vera identified in a patient with restenosis of the superficial femoral artery. Clinical case and review of the literature 224
- N.S. Chipigina, N.Yu. Karpova, M.A. Bolshakova, T.Y. Kalinina, E.D. Askhabova, L.M. Yuzakharova, S.D. Bagmanyanyan, K.A. Badalyan, O.K. Yutsevich*
Scurvy — a forgotten disease under the guise of hemorrhagic vasculitis 228
- L.I. Dvoretzky, R.M. Vakoluk, A.K. Kaptaeva, S.A. Doroshuk*
Infection associated with the implantation of cardiovascular implantable electronic devices 233

SINCE 2016, ARTICLES IN THE JOURNAL HAVE BEEN ACCEPTED
THROUGH THE EDITORIAL PLATFORM:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

NEW GUIDELINES OF PUBLICATION FOR AUTHORS OF ARTICLES (2017):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Л.И. Дворецкий

ФГБОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова,
кафедра госпитальной терапии № 2, Москва, Россия

ПУТЕШЕСТВИЕ В СТРАНУ ЯТРОГЕНИЯ (Сообщение 2)

L.I. Dvoretzky

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

TRAVEL TO COUNTRY IATROGENIC (Message 2)

Резюме

Проблема ятрогении неизбежно диктует необходимость не только исчерпывающего определения (что в принципе невозможно), но и классификации с разделением на различные виды. В статье рассматриваются основные виды ятрогений, приводятся и анализируются классификации ятрогений, предложенные И.А. Кассирским, Е.М. Тареевым, С.Я. Долецким, А.В. Смольяниковым, В.В. Некачаловым и др., в основу которых положены различные принципы и подходы. С учетом расширенной трактовки ятрогений и необходимости мультидисциплинарного подхода к данной проблеме среди ятрогенных событий, предложено выделять следующие виды ятрогений: психогенные, госпитальные, лечебно-профилактические, ятрогении диагностических исследований.

Особое внимание в статье уделено психогенным ятрогениям, нередко возникающим в процессе общения врача и больным. Рассматриваются не только ятрогении, «имеющие исходным пунктом поведение врача», но и ятрогении, вызванные определёнными чертами характера больного (неуверенность, склонность к тревожным опасениям, повышенное внимание к малейшим изменениям самочувствия, эмоциональная ранимость и др.), предопределяющие неадекватные реакции на любую получаемую им медицинскую информацию. Немаловажное значение в развитии психогенных ятрогений приобретает качество медицинской документации, выдаваемой врачом пациенту (выписки из истории болезни, консультативные заключения, описания результатов исследований, рекомендации и др.). При этом следует избегать формулировок, которые без должного объяснения могут быть неадекватно восприняты больным и насторожить его. К источникам психогенных ятрогений некоторые авторы относят также неправильно проводимое медицинское просвещение, публикации спорных, не имеющих научного обоснования результатов, не отвечающих требованиям доказательной медицины, хотя врач может и не принимать в этом непосредственного участия. Автор статьи призывает коллег более внимательно относиться к процессу общения с пациентом, подготовке документации в процессе ведения пациентов, помнить о том, что психогенные ятрогении могут иметь негативные последствия для больного, быть источником нарушения взаимоотношений между врачом и пациентом.

Ключевые слова: ятрогения, психогения, психогенные ятрогении

Для цитирования: Дворецкий Л.И. ПУТЕШЕСТВИЕ В СТРАНУ ЯТРОГЕНИЯ (Сообщение 2). Архивъ внутренней медицины. 2017; 7(3): 165-170.
DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-165-170

Abstract

The problem of iatrogenesis inevitably dictates the need for not only an exhaustive definition (which in principle is impossible), but also classification with a division into different species. The article deals with the main types of iatrogenia, the classification of iatrogenic proposed by I.A. Kassirsky, E.M. Tareev, S.Ya. Doletsky, A.V. Smolyannikov, V.V. Nekatchalov, and others, which are based on various principles and approaches. Given the expanded interpretation of iatrogenic and the need for a multidisciplinary approach to this problem among iatrogenic events, it is suggested to distinguish the following types of iatrogenic: psychogenic, hospital, therapeutic and preventive, iatrogenic diagnostic studies.

Particular attention is paid in the article to psychogenic iatrogenia, which often arises in the process of communication between a doctor and patients. They consider not only iatrogenia, «having a starting point for the behavior of a doctor», but also iatrogenia, caused by certain traits of the patient's character (insecurity, propensity to anxiety fears, increased attention to the slightest changes in health, emotional vulnerability, etc.), predetermining inadequate reactions to any Medical information.

Of no small importance in the development of psychogenic iatrogenia is the quality of the medical documentation issued by the doctor to the patient (extracts from the case histories, advisory opinions, descriptions of research results, recommendations, etc.).

In this case, it is necessary to avoid formulations that, without proper explanation, may be inadequately perceived by the patient and alert him or her. To the sources of psychogenic iatrogenic, some authors also refer to improperly conducted medical education, the publication of contentious, non-scientific results that do not meet the requirements of evidence-based medicine, although the doctor may not directly participate in this.

The author of the article encourages colleagues to pay more attention to the process of communication with the patient, the preparation of documentation in the process of patient management, to remember that psychogenic iatrogenia can have negative consequences for the patient, and can be a source of violation of the relationship between the doctor and the patient.

Key words: *iatrogenia, psychogeny, psychogenic iatrogenia*

For citation: Dvoretzky L.I. TRAVEL TO COUNTRY IATROGENIC (Message 2). Archive of internal medicine. 2017; 7(3): 165-170. [In Russian].

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-165-170

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-165-170

Проблема ятрогении неизбежно диктует необходимость не только исчерпывающего определения (что в принципе невозможно), но и классификации с разделением на различные виды. В настоящее время предложены многочисленные классификации ятрогений, в основе которых лежат различные принципы и подходы.

Основные виды ятрогений

Долгое время после публикации статьи доктора Освальда Бумке «Врач, как причина душевных расстройств» [1], ятрогения рассматривалась в рамках психогений. Однако по мере расширения диагностических возможностей, использования инвазивных методов, пополнения арсенала лекарственных средств, увеличения хирургической активности термин ятрогения стал трактоваться более широко.

Впервые расширил понятие ятрогении известный русский интернист XX века И.А. Кассирский (рис. 1), охарактеризовавший ее как «болезни функциональные и органические», непосредственной причиной которых являются действия врача. Согласно



Рисунок 1. Иосиф Абрамович Кассирский (1898-1974)

Figure 1. Joseph Abramovich Kassirsky (1898-1974)

И.А. Кассирскому, существуют следующие формы ятрогений в зависимости от причин их развития:

- прямое травмирование больного неумелым подходом врача, медицинского персонала;
- не прямое травмирование, связанное с чтением медицинской литературы;
- ятрогенное заболевание, в основном связанное с личностными свойствами пациента, склонного к психопатическим, психастеническим, навязчивым реакциям;
- неправильное проведение врачом инструментального исследования, ошибочное введение лекарств;
- форма ятрогении, когда даже успешное лечение какого-либо заболевания специалистом того или иного профиля влечет за собой возникновение другого заболевания, требующего компетенции врача другой специальности [2].

Рубрика «не прямое травмирование, связанное с чтением медицинской литературы» по современным представлениям не является истинной ятрогенией, поскольку исключает непосредственный контакт врача и пациента. Чтение медицинской литературы пациентами и трактовка ими прочитанного — это личная инициатива самих пациентов, как и их тревога за свое здоровье, источником которой стали средства массовой информации.

Основными причинами ятрогений И.А. Кассирский считал диагностические исследования и лекарственное лечение, в результате ошибочного, по его мнению, назначения, не исключая, впрочем, и возможности возникновения ятрогений оттого, что врачи не владеют методами психотерапии и психопрофилактики, не умея «не ушибить больного ненужной правдой о болезни» [2].

Другой российский интернист, академик Е.М. Тареев (рис. 2), внесший большой вклад в изучение ятрогений, прозорливо заметил, что «проблема ятрогенных болезней, буквально — болезней, порожденных врачом, является острой, неотложной, принципиальной, теоретической и сугубо практической, высокоответственной злободневной темой» [доклад на 4 Всесоюзном съезде терапевтов, 1978 год]. Е.М. Тареев рассматривал ятрогению как многогранное проявление врачебной деятельности — «теневую сторону больничного лечения, большой лекарственной терапии во что бы то ни стало, как результат, в том числе и агрессивности, многих диагностических и лечебных процедур» [3].

Вслед за интернистами на проблему ятрогении было обращено внимание хирургов, предлагавших свои классификации. В 1989 г. в Центральном институте усовершенствования врачей известный детский хирург, член-корреспондент РАМН С.Я. Долецкий, заведующий кафедрой детских болезней, прочитал лекцию «Ятрогения», в которой дал следующее определение: «Ятрогения — неумышленный и зачастую неизбежный вред, наносимый пациенту вследствие общения с ним или воздействия на него, а также в результате бездействий медицинского персонала при профилактических и лечебных мероприятиях... Ятрогению целесообразно рассматривать в двух значениях: первое — ятрогению воздействия в соответствии с принятым ВОЗ понятием о нанесении вреда пациенту при профилактических диагностических и лечебных процедурах; второе — ятрогению общения, которая является составной частью понятия «деонтология». Подобный подход позволит в процессе обучения и критического анализа работы врача четко разграничить обе стороны ятрогении».

С.Я. Долецкий, ставший в силу своей специальности свидетелем ятрогенных событий, нередко трагических, у наиболее уязвимого и незащищенного контингента, детей, предложил выделить следующие виды ятрогений [4]:

- ятрогения от общения, является составной частью деонтологии;
- алиментарная, возникающая в результате нерационального питания больных и, как следствие, развитие или возникновение болезней от нерационального питания;
- медикаментозная — возникает наиболее часто и может выражаться в побочном действии лекарственных средств: от аллергических реакций и шока до медикаментозных язв ЖКТ и кровотечений из него;
- манипуляционная, обусловленная обилием инвазивных диагностических методов диагностики и приемов: биопсии, эндоскопии;
- наркозно-реанимационная — это все осложнения, которые возникают или регистрируются в этой области медицины: остановка сердца, дыхания, повреждение мозга и т.д.;
- хирургическая — в ней концентрируются все сложные и самые трагические проявления ятрогений;
- лучевая — патологическое воздействие на организм при повышении доз облучения рентгена, радиоизотопов, лазерного излучения.

В классификации, предложенной С.Я. Долецким [4], очевидна тенденция рассматривать ятрогении как «разнообразие негативных моментов в процессе контакта врача или медицинского персонала с больным» (вербальный контакт, назначение диагностических исследований, лекарственной и лучевой терапии, хирургические операции и т.д.).



Рисунок 2. Евгений Михайлович Тареев (1895-1986)
Figure 2. Evgeniy Mikhailovich Tareyev (1895-1986)

По мнению А.В. Смольяникова и соавт. [1995], ятрогения может возникнуть не только под влиянием состоявшегося медицинского воздействия, необходимого при лечении больного, но и в результате лечебно-диагностической пассивности врача, что равнозначно не оказанию необходимой врачебной помощи.

Наиболее полной в нашей стране на сегодня является рубрикация ятрогений, предложенная В.В. Некачаловым [1990]. Ятрогении, по его мнению, — это заболевания, патологические процессы, состояния, необычные реакции, возникновение которых однозначно обусловлено медицинским воздействием в ходе обследования, лечения больных, выполнения диагностических и профилактических процедур. Автор предложил рубрикацию ятрогенных заболеваний, включающую 12 рубрик. Доминирующими оказались хирургические (36,3 %), инфекционно-септические (25,0 %) и медикаментозные (17,2 %) ятрогении. В.В. Некачалов также выделил инструментально-диагностические (7,7 %), трансфузионно-инфузионные (5,9 %), наркозно-анестезиологические (4,7 %) и лучевые (2,9 %) ятрогении, ятрогении, связанные с применением неисправных технических средств — аппаратов и приборов: реанимационные, профилактические, информационные и прочие ятрогении [5].

Подобная позиция находится в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем» 10-го пересмотра (МКБ-10) где в отношении ятрогений имеются следующие толкования и рубрикации: «Ятрогениями следует считать неблагоприятные последствия лечебных и диагностических мероприятий. Они включают в себя неблагоприятные результаты лечебных мероприятий, проведенных по ошибочному диагнозу или с косметической целью, неправильно проведенные лечебные мероприятия, послужившие причиной инвалидизации или смерти

больного, случайное нанесение вреда больному в ходе плановой хирургической операции, переливание иногруппной крови, манипуляции, проведенные с диагностической целью, осложнения лекарственной терапии с развитием дисбактериоза, экзо- и эндогенной суперинфекции, а также смертельные аллергические реакции и смерть от наркоза».

Также, «к группе ятрогенных последствий можно относить или случайное нанесение вреда больному вследствие медицинского вмешательства (невмешательства) в результате тактических или технических ошибок, или осложнение, не являющееся следствием неправильных действий, или аномальную реакцию организма на медицинское воздействие». При этом МКБ-10, к сожалению, тоже не дает окончательного ответа на вопрос, как на практике дифференцировать ятрогенный и неятрогенный процессы.

Ряд авторов [6] предлагает включать в число ятрогений и некоторые случаи расхождений прижизненного и посмертного диагнозов, а также случаи поздней диагностики, если они повлияли на исход заболевания.

В настоящее время с учетом расширенной трактовки ятрогений и необходимости мультидисциплинарного подхода к данной проблеме среди ятрогенных событий, на наш взгляд, следует выделять следующие виды ятрогений: психогенные, госпитальные, лечебно-профилактические, ятрогении диагностических исследований. Разумеется, что подобное разделение условно, поскольку каждая из ятрогений может быть взаимообусловленной или сочетаться друг с другом.

Психогенные ятрогении

Спустя полвека после публикации О. Бумке российский терапевт Р.А. Лурия (рис. 3) в своей монографии «Внутренняя картина болезней и иатрогенные заболевания», отстаивая взгляд немецкого психиатра на ятрогении, указывал, что «...ятрогения носит чисто психологический характер и является прямым или косвенным результатом внушения врача всегда помимо воли или даже помимо сознания больного» [7]. По его мнению ятрогении — болезни, «имеющие исходным пунктом поведение врача». Вот что называл Р.А. Лурия «внутренней картиной болезни»: «...Внутренней же картиной болезни я называю все то, что испытывает и переживает больной, всю массу его ощущений, не только местных болезненных, но его общее самочувствие, самонаблюдение, его представления о своей болезни, о ее причинах, все то, что связано для больного с приходом его к врачу, — весь тот огромный внутренний мир больного, который состоит из весьма сложных сочетаний восприятия и ощущения, эмоций, аффектов, конфликтов, психических переживаний и травм» [7].

С целью предотвращения ятрогений Р.А. Лурия призывал врачей «...соблюдать психическую асептику», на что обращали внимание и другие клиницисты [2, 8, 9]. Следует указать, что задолго до упоминавшихся авторов один из основоположников русской внутренней медицины М.Я. Мудров, считавшийся лучшим русским терапевтом первой четверти XIX века и впервые предложивший анамнестический метод обследования больного, писал: «...врач посредственный более опасен, нежели полезен. Больные, оставленные натуре, выздоравливают, а использованные этими врачами мрут» [Мудров М.Я. БМЭ. — М., 1981; 15: 1682-1686].

В формировании психогенной ятрогении, помимо неосторожных, ранищих пациента высказываний врача о его состоянии здоровья, могут играть роль также определённые черты характера больного (неуверенность, склонность к тревожным опасениям, повышенное внимание к малейшим изменениям самочувствия, эмоциональная ранимость и др.), предопределяющие неадекватные реакции на любую получаемую им медицинскую информацию. Такие пациенты требуют особой тактики в общении с ними, поскольку именно у них велика вероятность формирования навязчивых страхов за свое здоровье, неосторожного отношения к врачебным назначениям и рекомендациям, что в итоге, может способствовать формированию психогенной ятрогении. Некоторые специалисты даже считают, что в подобных ситуациях следует говорить о псевдоятрогении, поскольку она возникает не столько по вине врача, сколько вследствие особенностей характера пациентов, склонных к навязчивым страхам за своё здоровье без серьёзных на то оснований. Тем не менее, роль врача в развитии подобного рода психогенных тревожных расстройств остается ведущей.



Рисунок 3. Роман Альбертович Лурия (1874-1944)
Figure 3. Roman Albertovich Luria (1874-1944)

Обсуждая проблему психогенных ятрогений, необходимо, прежде всего, указать, что в процессе общения врача с больными всемогущее значение приобретает слово. Будучи одним из чудеснейших исцелителей, слово врача при неправильном его использовании может превратиться в орудие, губящее больного. Такое специфическое значение слова для человека, а тем более — для больного человека, призывает врача к исключительно осторожному, продуманному, бережному пользованию им.

Авиценна утверждал, что у врача три оружия: слово, лекарство и нож. Спустя несколько веков именно эти три медицинских орудия — слово, лекарства и нож продолжают оставаться основными источниками ятрогений. Потребность в слове объединяет врачей с писателями. Неумение врача владеть словом может стать одним из факторов возникновения у пациента ятрогенных нарушений. В качестве возникновения психогенной ятрогении с фатальным исходом может служить случай из практики известного русского интерниста, профессора Б.Е. Вотчала (рис. 4). Во время одного из обходов в палате Б.Е. Вотчал, осматривавший больного, находящегося в клинике по поводу инфаркта миокарда и готовящегося к выписке, заметил, что его не следует выписывать, так как ему не нравятся тоны сердца. Больной был оставлен в клинике, а ночью он скончался от повторного инфаркта миокарда. Наутро больной, находившийся рядом с умершим, рассказал профессору, что тот очень расстроился после обхода, был обеспокоен и говорил: «Когда я сам чувствовал, что умираю, приходил Борис Евгеньевич и ему всегда нравились тоны моего сердца. Если даже сейчас они ему не нравятся — мои дела плохи». Б.Е. Вотчал тяжело переживал случившееся и говорил: «этот случай я не могу забыть 20 лет, и он мне служит постоянным напоминанием о том, как и с какой осторожностью, приходится применять у постели тяжелого больного, каждое слово — этот чрезвычайный раздражитель» [10].

Курьезный и вместе с тем трагический случай приводит из своей практики один патологоанатом. Женщина страдала ишемической болезнью сердца, что, естественно, беспокоило ее как физически, так и психологически. Чтобы как-то успокоить свою пациентку, лечащий врач, решив «подбодрить» ее, сказал, что все будет хорошо, и что она раньше него самого не умрет. По роковой случайности, лечащий доктор умер на следующий день от внутримозгового кровоизлияния, а пациентка, узнав о его смерти, скончалась через несколько дней от инфаркта миокарда. Подобных примеров может быть приведено великое множество. Поэтому задачей врача является осторожное, продуманное, целенаправленное обращение со словом, тем более, когда больной «уходит» в болезнь, живет «эмоциями ожидания», когда у больного чередуются чувства доверия, надежды и страха, неуверенности. Главная цель беседы врача с больным — не толь-



Рисунок 4. Борис Евгеньевич Вотчал (1895-1971)
Figure 4. Boris Evgenievich Votchal (1895-1971)

ко получение максимальной информации о течении заболевания и психическом состоянии пациента, но и создание максимально благоприятных условий для ведения — диагностических манипуляций, лечения, предупреждения эмоциональных осложнений и т.д.

Слово врача, пожалуй, самый главный врачебный инструмент при общении с определенной категорией пациентов, страдающих невротическими расстройствами и не всегда имеющих показания для назначения медикаментозной терапии. При этом умение владеть словом и силой убеждения для таких пациентов гораздо более существенно, чем назначение лекарственного препарата, отвечающего принципам доказательной медицины. Именно в подобных ситуациях становится очевидным и лишний раз приходится убеждаться, что профессия врача является «говорящей».

Вот что пишет о значении слова для больного Стефан Цвейг в очерке «Врачевание и психика»: «Но того, кто знает, какие чудеса может совершать Логос, творческое слово, это чародейное сотрясение уст в пустоте, создавшее бесчисленные миры и бесчисленные миры разрушившее, того не поразит, что в науке врачевания, как и во всех других областях, несчетное число раз совершались при посредстве единого слова истинные чудеса, что только через словесное обращение и взгляд — этих посланцев от личности к личности — во многих случаях могло быть восстановлено, исключительным воздействием на дух, здоровье в организмах совершенно распатанных...»; «...в этом призыве к больному — воспрянуть душою, собрать воедино свою волю и целостность своего существа противопоставить целостности болезни — и состоит существеннейшее и единственное врачебное средство всех психических методов, и пособничество их пред-

ставителей ограничивается по большей части не чем либо иным, как такого рода словесным обращением».

Слово, как наиболее совершенное средство общения между людьми, несет в себе не только частное, конкретное содержание, но и точно передает все сложные обстоятельства жизни в их иногда неотвратимом отношении к больному. Качество собранного анамнеза (история настоящего заболевания) во многом определяется умением употребить нужные слова, в нужном сочетании, для нужной цели, с нужным подходом к больному. В зависимости от качества и формулировки вопросов можно получить соответствующий ответ. Приверженность врача к слову отражает его потребность в выражении своих эмоций, отношения к больному. Это важно для получения максимально исчерпывающих сведений и информации о характере и течении заболевания, о психологическом типе пациента, о его отношении к своей болезни. Врач должен обязательно подобрать нужные слова как для больного, так и для его близких, каждый из которых ждет от врача не только информации о болезни и способах лечения, но и оценки прогноза больного.

Искусство слова — прекрасное, умное, доброе — способно вызвать не только целый ряд душевных переворотов в человеке, но и оказать благотворное воздействие на настроение и мысли больного. Эти особенности воздействия многих литературных произведений на психику человека с успехом используют в практической медицине. Лечение с помощью книг получило название библиотерапии.

Немаловажное значение в развитии психогенных ятрогений приобретает качество медицинской документации, выдаваемой врачом пациенту (выписки из истории болезни, консультативные заключения, описания результатов исследований, рекомендации и др.). При этом следует избегать формулировок, которые без должного объяснения могут быть неадекватно восприняты больным и насторожить его. Классический пример такой психогенной ятрогении приводит все тот же Р.А. Лурия [7]. Одному больному была нанесена психическая травма заключением рентгенолога о том, что у него «дуковица двенадцатиперстной кишки плохо отшнуровывается». Этот привычный для рентгенолога термин вызвал настоящую панику у больного. «Что будет — тревожился больной, — если она вообще отшнуровывается?» С такой психогенной травмой удалось справиться с трудом и не сразу. Врач должен изложить свои впечатления и мысли о характере и течении заболевания на бумаге, что у каждого получается по-разному. К источникам психогенных ятрогений некоторые авторы относят также неправильно проводимое медицинское просвещение, публикации спорных, не имеющих научного обоснования результатов, не отвечающих требованиям доказательной медицины, хотя врач может и не принимать в этом непосредственного участия.

Несмотря на наличие современных компьютеров, совершенных диагностических приборов, новейших лекарств с самым широким спектром действия и многое другое, ошибки в профессиональном поведении медицинских работников, очевидно, еще не скоро исчезнут. Быть может, они не исчезнут никогда. Самое главное для врача — не пытаться их скрыть, переложить на чьи-либо плечи. Необходимо отыскать причину, породившую ошибку, и принять все меры для того, чтобы не допускать подобного в дальнейшем.

Конфликт интересов/Conflict of interests

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

Список литературы / References:

1. Bumke O. Der Arzt als Ursache seelischer Störungen. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1925; 51(1): 3.
2. Кассирский И.А. Об иатрогенных заболеваниях. Труды I Всесоюзной конференции по проблеме медицинской деонтологии. М., 1970; 55-64.
Kassirsky I.A. About iatrogenic diseases. Proceedings of the First All-Union Conference on the Problem of Medical Deontology. M., 1970; 55-64 [In Russian].
3. Тареев Е.М. Ятрогенные болезни. Терапевтический архив. 1978; 50(1): 3-12.
Tareev E.M. Iatrogenic diseases. Therapeutic archive. 1978; 50 (1): 3-12 [In Russian].
4. Долецкий С.Я. Ятрогения в хирургии. Ятрогенные болезни и повреждения: Сб. науч. работ. Махачкала, 1991; 14-18.
Doletsky S.Ya. Yatrogeny in surgery. Iatrogenic diseases and injuries: Collection of scientific works. Makhachkala, 1991; 14-18 [In Russian].
5. Некачалов В.В. Ятрогении (Патология диагностики и лечения). СПб. Практическое пособие. М., 1998.
Nekachalov V.V. Yatrogenii (pathology of diagnosis and treatment). St. Petersburg. Practical manual. M., 1998 [In Russian].
6. Каминский Ю.В, Непрокина И.В. Тихоокеанский мед. журн. 2002; 3: 18-21.
Kaminsky Yu.V., Neprokina IV Pacific Medical Journal. 2002; 3: 18-21 [In Russian].
7. Лурия Р.А. Внутренняя картина болезней и иатрогенные заболевания. М., 1977.
Luria R.A. Internal picture of diseases and iatrogenic diseases. M., 1977 [In Russian].
8. Вайль С.С. Некоторые вопросы врачебной деонтологии. Л., 1969.
Weil S.S. Some questions of medical deontology. L., 1969 [In Russian].
9. Эльштейн Н.В. Ятрогенные заболевания. БМЭ. М., 1986; 1592-1596.
Elstein N.V. Iatrogenic diseases. BME. M., 1986; 1592-1596 [In Russian].
10. Северова Е.Я. Ятрогения. Советская медицина. 1980; 7: 3-7.
Severova E.Ya. Iatrogenia. Soviet medicine. 1980; 7: 3-7 [In Russian].

А

Статья получена/Article received 13.03.2017 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
03.04.2017 г.

С.П. Лукашик*, И.А. КарповУО «Белорусский государственный медицинский университет», кафедра инфекционных болезней,
Минск, Беларусь

ОСТРАЯ ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ВЗРОСЛЫХ: ЭТИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ

S.P. Lukashyk*, I.A. Karpov

Belarussian stat medical university, Department of Infectious Diseases, Minsk, Belarus

ACUTE LIVER FAILURE IN ADULTS: ETIOLOGY, CLINICAL MANIFESTATIONS, METHODS OF CORRECTION

Резюме

В статье проведена систематизация информации об этиологии, эпидемиологии и клинических проявлениях острой печеночной недостаточности. Приведены статистические данные о частоте ее встречаемости при разных нозологических формах, описаны наиболее часто развивающиеся осложнения, изложены основные подходы к терапии. Цель обзора — улучшить осведомленность врачей об острой печеночной недостаточности.

Ключевые слова: острая печеночная недостаточность, поражение печени, осложнения, методы терапии

Для цитирования: Лукашик С.П., Карпов И.А. ОСТРАЯ ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ВЗРОСЛЫХ: ЭТИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ. Архивъ внутренней медицины. 2017; 7(3): 171-180. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-171-180

Abstract

Information on etiology, epidemiology and clinical manifestations of acute liver failure is systemized. The review provides statistics on the frequency of its occurrence in different nosological manifestations, describes the most frequent developed complications and the main approaches to therapy.

Aim: to raise awareness of acute liver failure among physicians.

Key words: acute liver failure, liver disease, complications, treatment

For citation: Lukashyk S.P., Karpov I.A. ACUTE LIVER FAILURE IN ADULTS: ETIOLOGY, CLINICAL MANIFESTATIONS, METHODS OF CORRECTION. Archive of internal medicine. 2017; 7(3): 171-180. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-171-180

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-171-180

AASLD — Американская ассоциация по изучению заболеваний печени, АН — аналоги нуклеоз(т)идов, ВГА — вирус гепатита А, ВГВ — вирус гепатита В, ВГЕ — вирус гепатита Е, ВГС — вирус гепатита С, ВЧД — внутричерепное давление, ОПН — острая печеночная недостаточность, ОЦК — объем циркулирующей крови, ПН — печеночная недостаточность, ПЭ — печеночная энцефалопатия, СВР — системная воспалительная реакция, ЦП — цирроз печени

Введение

Острая печеночная недостаточность (ОПН) характеризуется острым, быстро прогрессирующим поражением печени с высоким процентом летальных исходов. Прогноз заболевания во многом зависит от своевременной диагностики и уточнения повреждающего фактора, ранней правильно на-

значенной этиотропной и патогенетической терапии. Литературные данные по ОПН постоянно обновляются. Представленный обзор основан на результатах анализа опубликованных исследований в отечественной и зарубежной литературе, включая современные международные подходы к ведению пациентов с острой печеночной недостаточностью, рекомендациях, базирующихся на мнении отдель-

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

ных экспертов, и согласуется с руководством Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) по лечению пациентов с острой печеночной недостаточностью.

Цель обзора — улучшить осведомленность врачей об острой печеночной недостаточности.

Определение

Острая печеночная недостаточность (ОПН) — обобщающий термин, который применяется для обозначения быстро развивающегося снижения синтетической способности печени, сочетающейся с выраженной коагулопатией (снижением протромбинового индекса (увеличением протромбинового времени/МНО $\geq 1,5$)), различной степенью снижения ментальной функции (энцефалопатией), у пациентов без цирроза печени (ЦП) или хронического гепатита, с продолжительностью заболевания менее 26 недель [32]. С учетом времени развития печеночной энцефалопатии (ПЭ) после появления желтухи могут применяться следующие термины: сверхострая ПН (менее 7 дней); острая ПН (от 7 до 21 дня); подострая ПН (более 21 дня и менее 26 недель). Следует отметить, что данные определения напрямую не указывают на этиологический фактор повреждения печени [32].

Этиология острой печеночной недостаточности

Наиболее частыми причинами ОПН у взрослых являются медикаментозные и вирусные повреждения печени. Так в Австралии, Дании, Соединенном Королевстве и США в качестве основного этиологического фактора ОПН выступает ацетаминофеновая токсичность, в то же время в странах Азии и некоторых странах Европы — гепатотропные вирусы [33]. В качестве примера. В США в период между 1998 и 2007 годами зарегистрировано 1147 случаев развития ОПН, причинами которой были передозировка ацетаминофена (46%), идиосинкразические реакции на лекарственные препараты (12%), вирус гепатита В (7%), вирус гепатита А (3%), в 14% случаев причина ОПН не была установлена [33]. В Соединенном Королевстве с 1973 по 1991 год описано 1014 случаев ОПН: 57% из них были индуцированы ацетаминофеном, 9% — вирусами гепатитов В и D [43]. В то же время во Франции из описанных 502 случаев ОПН, в период с 1972 по 1990 год, 45% были связаны с вирусами гепатита В и D и только 2% с ацетаминофеновым воздействием [43]. Похожая статистика наблюдалась в Японии, где с 1998 по 2006 год зарегистрировано 856 случаев ОПН, в развитии которой в 51% случаев

участвовали гепатотропные вирусы (в 42% — вирус гепатита В) и 10% были обусловлены воздействием лекарственных препаратов (в том числе ацетаминофеном) [44].

Вирусные гепатиты

В развитии ОПН основная роль отводится вирусам гепатитов А, Е, В, D и С, в меньшей степени — вирусам герпетической группы (цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна-Барра, вирусам герпеса 1, 2, 3 типов). В литературе описаны клинические случаи, когда тяжелое повреждение печени было вызвано аденовирусами [33].

Вирусы гепатитов А (ВГА) и Е (ВГЕ) передаются фекально-оральным механизмом и тяжелое повреждение печени наиболее часто вызывают в эндемичных регионах. В США на долю ОПН, вызванной ВГА, приходится до 4% случаев [4]. ВГЕ обуславливает развитие ОПН преимущественно у беременных женщин в эндемичных странах, увеличивая смертность от данной патологии от 15% до 25%. Во многих других регионах (не считающихся эндемичными) роль данного вируса в поражении печени, в том числе с развитием ОПН, по-видимому, пока еще не до конца оценена. Так, по данным литературы, в странах Европы при расшифровке этиологии криптогенной ОПН у госпитализированных пациентов в 10% случаев был выявлен ВГЕ [36].

В некоторых азиатских, средиземноморских странах и странах Европы наиболее частой причиной ОПН считается вирус гепатита В (ВГВ) [33]. В США на долю ВГВ приходится до 8% всех случаев ОПН [4]. Вирус гепатита D вызывает ОПН чаще в случаях коинфекции с ВГВ. До сих пор остается предметом дискуссии вопрос о том, может ли вызывать ОПН вирус гепатита С (ВГС).

К редким возбудителям, способным индуцировать развитие ОПН, относятся цитомегаловирус (описана ОПН после трансплантации печени, когда реципиент уже был инфицирован вирусом, и подвергался тяжелой иммуносупрессии) и вирус Эпштейна-Барра. В литературе существуют указания на ОПН, вызванную вирусами герпеса 1, 2 и 3 типа, в основном у лиц с иммуносупрессией на фоне приема глюкокортикоидов, у пациентов с онкологическими заболеваниями, ВИЧ-инфекцией, миелодиспластическим синдромом, после трансплантации печени (чаще с одновременным поражением других органов желудочно-кишечного тракта и легких), у беременных женщин, и крайне редко — у иммунокомпетентных лиц [32, 45]. При этом герпетические высыпания на коже встречались только в 50% из описанных случаев. У иммуносупрессированных пациентов описана ОПН, вызванная аденовирусами группы С тип 5 и парвовирусом В 19 [50].

Лекарственные препараты и токсины вызывают развитие ОПН в 5–18% случаев. Фатальное токсическое воздействие на печень могут оказывать многие

соединения, попадая в организм в больших количествах (дозозависимая токсичность), а у некоторых пациентов — и в терапевтических дозах (идиосинкразическая гепатотоксичность). Описаны клинические случаи возникновения ОПН после приема некоторых пищевых добавок и лекарственных растений.

Одним из наиболее широко используемых во всем мире лекарственных средств является ацетаминофен (парацетамол). Известно, что к развитию гепатотоксичности приводит однократная доза препарата 10 г и более. Случаи попадания токсических концентраций ацетаминофена в организм описаны чаще при приеме препарата с суицидальной целью или при одновременном его назначении с комбинарованными лекарственными средствами, в состав которых входил ацетаминофен, а также при неконтролируемом применении последнего с целью обезболивания.

Редкие случаи развития ОПН наблюдались при приеме и более низких доз ацетаминофена (н., 3-4 г в сутки): у пациентов, длительно употребляющих алкоголь, или принимающих лекарственные средства, которые стимулируют систему цитохромов P450 (в частности CYP2E1), например противосудорожные препараты. Идиосинкразическая печеночная недостаточность в большинстве случаев развивается в течение первых 6 месяцев с момента начала приема препарата. Лекарства (даже потенциально токсичные), которые принимаются пациентами длительно (в течение 1-2 лет и более) обычно не бывают причиной острого (*de novo*) повреждения печени [45].

Отравления грибами в 95% случаев обусловлено *Amanita phalloides* и *Galerina*, что ежегодно служит причиной смерти сотен людей в странах Европы и США. *Amanita* содержат два токсина: фаллоидин и α -аманитин (оба гепатотоксичны). Отравление обусловлено преимущественно α -аманитином, который обладает дозозависимым, прямым гепатотоксическим действием на печень, нарушая синтез mРНК в гепатоцитах [28]. Тестов для подтверждения наличия токсинов этих грибов в крови не существует. Диагноз можно заподозрить по клинико-anamnestическим данным и развитию тяжелого интестинального синдрома, возникающего в течение нескольких часов после употребления грибов в пищу [45, 53].

Аутоиммунный гепатит манифестирует с ОПН редко, характеризуется тяжелым и быстро прогрессирующим течением. Установить правильный диагноз помогает наличие гипергаммаглобулинемии, аутоантител в сыворотке крови (однако иногда последние могут отсутствовать, что затрудняет диагностику заболевания) [45]. Для подтверждения диагноза в ряде случаев необходимо применение пункционной биопсии печени.

Болезнь Вильсона — редкая причина ОПН (2-3% случаев в США). По статистике около 5% всех пациентов, поступающих для проведения трансплантации печени, переносят ОПН, связанную с данной патологией [14]. Болезнь Вильсона наблюдается чаще у лиц молодого возраста; чаще у женщин, чем у мужчин (с соотношением от 2:1 до 4:1 в разных регионах). ОПН, развивающаяся на фоне болезни Вильсона, имеет молниеносное течение с высоким уровнем летальности и характеризуется рядом клинических особенностей. Манифестирует внезапно возникающей гемолитической анемией (с отрицательной реакцией Кумбса), увеличением уровня билирубина (преимущественно за счет непрямой фракции) с низкими или нормальными значениями щелочной фосфатазы и умеренным повышением аминотрансфераз, мало характерным для ОПН другой этиологии. Соотношение АсАТ/АлАТ часто > 2 . Развивающаяся коагулопатия не корректируется введением витамина К. Наблюдается быстрое прогрессирование почечной недостаточности. При установлении диагноза необходимо учитывать: уровень церулоплазмينا (как правило, снижен, но в ряде случаев (15%) может быть и нормальным); содержание меди в сыворотке крови и в моче (как правило, высокие); соотношение общего билирубина и щелочной фосфатазы (более 2 — непрямой индикатор болезни Вильсона); наличие колец Кайзера-Флейшера; содержания меди в гепатобиоптате [14, 47].

Тромбоз печеночных вен (синдром Бадда-Киари) — заболевание полиэтиологическое. Часто возникает у пациентов со злокачественными поражениями системы крови при проведении у пациентов химиотерапии для подготовки их к трансплантации костного мозга, при миелопролиферативном синдроме, дефиците фактора V, протеина C, протеина S или антитромбина III. К редким причинам заболевания относят радиационное повреждение и токсическое воздействие некоторых препаратов, содержащих травы. В 20% случаев синдром Бадда-Киари возникает у женщин, которые принимают контрацептивы (как минимум в течение 2 недель), у беременных и женщин в послеродовом периоде [10]. У пациентов часто развиваются гепатомегалия, боли в животе, асцит. Диагноз может быть установлен при помощи КТ, доплеросонографии, магниторезонансной венографии. Может понадобиться проведение трансплантации печени [53].

Ишемическое повреждение печени и ОПН могут быть обусловлены кардиогенным шоком при остром инфаркте миокарда, длительным периодом сердечно-легочной реанимации при остановке сердца, периодом значительной гиповолемии/гипотензии или декомпенсацией хронической сердечной недостаточности [48]. В отдельных случаях гипотензия или

гипоперфузия могут быть лекарственно обусловлены воздействием ниамина [9], кокаина, метамфетамина [26]. Физикальные изменения при этом у пациентов могут отсутствовать или выявляться только на ЭКГ. Обычно в сыворотке крови наблюдается значительное увеличение уровня аминотрансфераз с тенденцией к быстрому снижению при стабилизации гемодинамики. Прогноз у данного контингента пациентов определяют темпы коррекции сердечной недостаточности и устранение других причин ишемии [45].

Острая жировая печень беременных (HELLP синдром) развивается у небольшого количества женщин в конце беременности, ассоциируется с увеличением материнской смертности и гибелью плода. Риск возникновения ОПН увеличивается при манифестации в этот период герпетической инфекции. Развивается триада симптомов: желтуха, коагулопатия, тромбоцитопения, иногда гипогликемия. Диагноз подтверждается выявлением стеатоза при морфологическом исследовании печени. Прогноз определяют ранняя диагностика и своевременно оказанная квалифицированная медицинская помощь. Восстановительный процесс после родов быстрый, но в некоторых случаях требовалось проведение трансплантации печени уже в послеродовом периоде [20].

Раковое поражение печени наблюдается при раке молочной железы [35], мелкоклеточном раке легких [2], лимфоме [58], меланоме [38] и может приводить к развитию ОПН. В связи с этим, пациентам с ОПН, у которых в анамнезе имелись злокачественные новообразования, для уточнения диагноза необходимо проведение тщательного обследования с использованием УЗИ и КТ внутренних органов, выполнением пункционной биопсии печени. В 20-40% случаев этиология ОПН остается невыясненной даже после тщательного клинического и лабораторного обследования. Таким пациентам должна быть проведена пункционная биопсия печени и применены иммуногистохимические методы исследования биоптата.

Лечение острой печеночной недостаточности

Общие положения лечебной тактики при ОПН во многом определяются этиологией заболевания, так как своевременное воздействие на этиологический фактор может способствовать снижению летальности и количества случаев, требующих проведения трансплантации печени. У пациентов с относительно благоприятным прогнозом необходимы мероприятия, направленные на поддержание основных жизненно важных функций:

коррекция гемодинамических и метаболических показателей, при необходимости восполнение и поддержание адекватного объема циркулирующей крови (ОЦК), лечение инфекций и патологии желудочно-кишечного тракта, осуществление парентерального и энтерального питания. У пациентов с неблагоприятным прогнозом в ранние сроки следует планировать проведение трансплантации печени.

Лечение ОПН при вирусных гепатитах

При ОПН, обусловленной воздействием на печень вирусов гепатитов А, С и Е, противовирусные препараты не назначаются ввиду отсутствия эффективности последних. Лечение пациентов проводится назначением интенсивной поддерживающей терапии.

Следует ли назначать противовирусную терапию пациентам с ОПН, вызванной вирусом гепатита В, длительное время было предметом дискуссий. К настоящему времени доказательная база включает результаты нескольких исследований, которые обосновывают преимущества назначения аналогов нуклеоз(т)идов (АН). В одном из них было продемонстрировано, что при включении в терапию ламивудина для пациентов с тяжелым ОГВ, значительно снизились, по сравнению с контрольной группой, процент летальных исходов (7,5% против 25%) и частота развития ОПН (20% против 42,5%) [59]. В других исследованиях — подтверждены преимущества назначения (улучшение прогноза) и безопасность ламивудина при лечении пациентов с острым тяжелым или фульминантным гепатитом В [60]. В дальнейшем исследовались эффективность и безопасность лечения ОПН энтекавиром [25], тенофовиром [7], телбивудином [34] и были получены хорошие результаты. Все АН назначаются непродолжительным курсом, что не позволяет выработаться резистентности ВГВ, и имеют неоспоримые преимущества для пациентов, готовящихся к проведению трансплантации печени, так как обрывают вирусную репликацию и устраняют возможность инфицирования трансплантата печени.

Пациенты, у которых в качестве этиологического фактора предполагается, либо подтверждена, роль герпесвирусов I, II или III типов, нуждаются в терапии ацикловиром в дозе 10-30 мг/кг/сут.

Лечение ОПН, вызванной отравлением лекарственными средствами

Установлено, что при приеме больших доз ацетаминифена терапевтически оправданным является раннее (с момента приема препарата прошло менее 4 часов) назначение активированного угля, до введения N-ацетилцистеина, чтобы не снизить клинический эффект последнего [54]. Активированный уголь назначается в дозе 1 г/кг (максимальный эффект — в течение первого часа от начала

приема таблеток). В многочисленных контролируемых исследованиях в качестве антидота была показана эффективность (улучшение микроциркуляции в ткани печени, снижение смертности) и безопасность N-ацетилцистеина [29]. Раннее введение N-ацетилцистеина рекомендуется в случаях установления факта приема ацетаминофена, обнаружения препарата в крови или при наличии высокого уровня аминотрансфераз, которые указывают на тяжелое повреждение печени или его прогрессирование, а также когда факт приема ацетаминофена точно не установлен, но подозревается. N-ацетилцистеин назначается внутрь (пероральный прием или зондовое введение) в стартовой дозе 140 мг/кг разбавленной до 5% раствора, с последующим проведением поддерживающей терапии N-ацетилцистеином по 70 мг/кг внутрь каждые 4 ч — еще 17 введений. В случаях невозможности перорального приема N-ацетилцистеина (желудочно-кишечное кровотечение, коматозное состояние пациента) препарат вводится в/в в дозе 150 мг/кг в 5% растворе глюкозы в течение 15 мин (стартовая доза), с последующей поддерживающей терапией — 50 мг/кг в течение 4 часов, затем 100 мг/кг в течение следующих 16 часов [45]. В плацебо-контролируемом исследовании, которое включало 173 пациента с ОПН, развившейся от различных причин (употребление лекарственных препаратов, но не ацетаминофена, воздействие ВГВ, при аутоиммунном гепатите, с неустановленной этиологией) при назначении N-ацетилцистеина была продемонстрирована значительно более высокая дотрансплантационная выживаемость (40% против 27%) [31].

Лечение ОПН при отравлении грибами необходимо начинать максимально рано с промывания желудка, введения активированного угля через назогастральный зонд, восполнения водно-электролитного баланса. Назначение активированного угля обусловлено связыванием амотоксина и ассоциируется с лучшей выживаемостью по сравнению с назначением только поддерживающей терапии. Дополнительные методы терапии включают использование силибинина/силিমарина и пенициллина G. Действие силибинина основано на его способности препятствовать захвату α -аманитина гепатоцитами и повышать антиоксидантную активность. Препарат может быть эффективен в течение первых 48 часов после употребления грибов. Силимарин назначается в средней дозе 30-40 мг/кг в день в течение 3-4 дней [22]. Часто его прием сочетают с введением N-ацетилцистеина [39], однако в исследованиях на животных эффективность последнего не была подтверждена. Эффективность пенициллина G также подтверждена не во всех клинических исследованиях. В США данный препарат назначают пациентам с установленным фактом отравления грибами или при подозрении

на него в дозе от 300 тыс. до 1 млн. ЕД в сутки [39]. Несмотря на то, что при отравлении грибами описаны случаи благоприятного исхода при адекватном и раннем назначении лечения, без трансплантации печени процент выживаемости пациентов обычно очень низкий. Поэтому именно этот метод часто является единственным способом сохранения жизни пациентам.

Лечение ОПН при болезни Вильсона должно быть направлено на снижение уровня меди в плазме крови [47] и купирование гемолиза. Применение пеницилламина не рекомендуется. Может использоваться альбуминовый диализ, продолжительная гемофильтрация, плазмоферез, однако такая терапия не всегда успешна. Пациентам, у которых развилась ОПН, может потребоваться трансплантации печени [47], и они незамедлительно должны быть внесены в лист ожидания.

Лечение ОПН при аутоиммунных гепатитах включает назначение глюкокортикостероидов в дозе по преднизолону 40-60 мг/сутки. В клинических случаях, когда состояние пациентов соответствует критериям, позволяющим произвести раннюю трансплантацию печени, необходимо рассмотреть возможность ее применения даже в период приема глюкокортикостероидов [45] (не дожидаясь предполагаемого эффекта от лечения).

Лечение ОПН, развившейся на фоне HELLP-синдрома. Рекомендуется наблюдение в акушерско-гинекологическом стационаре и экстренное родоразрешение [45].

Лечение ОПН, развившейся на фоне ишемии («шоковая печень»). Основным направлением лечения является кардиоваскулярная поддержка (нормализация кровотока). Трансплантация печени, как правило, не проводится. Исход благоприятен при условии быстрого устранения причин ишемии печени [45].

Лечение ОПН, развившейся на фоне синдрома Бадда-Киари предполагает проведение трансплантации печени, при условии исключения метастазов.

Лечение осложнений острой печеночной недостаточности

После устранения воздействия этиологического фактора, лечение ОПН продолжается в отделении интенсивной терапии. Поскольку у большинства пациентов с ОПН развивается сосудистая дисфункция, особое значение представляет применение препаратов, улучшающих показатели гемодинамики.

Лечение и профилактика печеночной энцефалопатии (ПЭ) и повышенного внутричерепного давления (ВЧД)

Отек головного мозга и повышенное ВЧД являются самыми тяжелыми осложнениями ОПН. Отек может способствовать ишемическому и гипоксическому повреждению мозга с формированием у выживших пациентов длительного неврологического дефицита, вклинению головного мозга и летальному исходу [57]. Патогенетические механизмы данных состояний до конца непонятны. Вероятнее всего, в патологическом процессе участвуют несколько факторов, в том числе осмотические нарушения в головном мозге и повышение мозгового кровотока в связи с нарушением цереброваскулярной ауторегуляции. Ситуацию могут провоцировать воспаление и/или инфекция, а также другие факторы, которые пока еще до конца не установлены [57].

Лечение энцефалопатии I степени предусматривается динамическое наблюдение за уровнем сознания и создание условий для минимизации риска возникновения возбуждения. Пациенты могут лечиться в отдельной палате с индивидуальным сестринским постом, но более предпочтительным является их пребывание в ОРИТ. В случае прогрессирования ПЭ до II ст. и выше показано обследование с целью уточнения всех возможных причин повышения ВЧД и нарушения ментального статуса (н., исключение внутричерепного кровоизлияния). С диагностической целью используется КТ, МРТ головного мозга.

При ранних стадиях ПЭ следует избегать седации пациентов. Трудно управляемое возбуждение может быть купировано назначением бензодиазепинов короткого действия в малых дозах.

В настоящее время существует множество доказательств того, что важную патогенетическую роль в развитии церебрального отека и внутричерепной гипертензии играет аммиак. Его влияние на ЦНС продемонстрировано на моделях животных [57] и подтверждено в некоторых клинических исследованиях. На основании этих данных и предыдущем опыте лечения ПЭ у пациентов с ЦП было высказано предположение об эффективности применения лактулозы для снижения уровня аммиака, профилактики и лечения отека головного мозга. По результатам проведенных исследований установлено, что терапия лактулозой ассоциируется с небольшим увеличением продолжительности жизни, в то же время не отмечено никакой разницы в тяжести течения ПЭ или в долгосрочном прогнозе выживаемости пациентов [3]. Этот факт особенно важен для планирующейся трансплантации печени. В то же время следует учитывать, что применение лактулозы может стимулировать повышенное газообразование в кишечнике и приводить к развитию дискинезии желчного пузыря, что вызывает затруднение при проведении трансплантации печени [31,32]. Для коррекции гипераммо-

ниемии могут назначаться препараты L-орнитин-L-аспартата в дозе 20-40 грамм в сутки внутривенно. Гипоаммониемическое действие препаратов связано со стимуляцией карбамоилфосфатсинтетазы — ведущего фермента синтеза мочевины в перипортальных гепатоцитах (L-орнитин) и глутаминсинтетазы в перивенозных гепатоцитах, мышцах и головном мозге (L-аспартат). L-орнитин и L-аспартат являются субстратами, участвующими в синтезе мочевины. Однако в исследованиях не было показано влияние препарата на выживаемость пациентов с ОПН [4].

При прогрессировании ПЭ до III — IV ст. пациентам придается положение с приподнятым до 30° головным концом [43], осуществляется интубация трахеи, в пищевом рационе ограничивается содержание белка, продолжается коррекция гемодинамических и почечных показателей, контроль уровня глюкозы, электролитов, кислотно-основного равновесие. Необходимы частые осмотры с оценкой неврологического статуса и признаков повышенного ВЧД.

Появившиеся судороги, с одной стороны, можно рассматривать как манифестацию печеночной комы и повышенного ВЧД, с другой стороны, судорожная активность самостоятельно может способствовать резкому повышению ВЧД [46], стать причиной церебральной гипоксии и отека головного мозга, поэтому требует незамедлительного купирования. Однако назначать седативные препараты при ОПН следует с осторожностью из-за нарушения их метаболизма и затруднения под их действием оценки психического статуса пациента. С этой целью возможно использование фенитоина и низких доз бензодиазепинов. Существует мнение экспертов, согласно которому фенитоин следует применять профилактически, так как судорожная активность может быть бессимптомной [46]. Однако не все проведенные клинические исследования показали благоприятного воздействия препарата на предотвращение судорог, отека головного мозга или выживаемость [5].

Лечение и профилактика повышенного ВЧД включает постоянный мониторинг, уменьшение тактильной стимуляции (полный покой пациента), профилактику гипотензии и гипоксемии. Пока не доказали свою надежность такие методы мониторингирования ВЧД, как транскраниальная доплеровская ультразвуковая сонография, спектроскопия в ближней инфракрасной области, измерение сывороточных S-110 бета и нейроспецифической эналазы [30, 42, 54, 56]. До сих пор нет единого мнения о необходимости использования мониторов для определения и динамического контроля ВЧД. Однако учитывая, что клинические признаки повышенного ВЧД присутствуют далеко не всегда и в типичных случаях появляются только на поздних стадиях заболевания, а результаты КТ часто недостоверны и мало-

доказательны, большинство специалистов считают, что без использования мониторов раннее распознавание отека головного мозга невозможно. Цель мониторинга — поддержание ВЧД на уровне ниже 20 мм рт. ст. и церебрального перфузионного давления (ЦПД — разница средним артериальным и внутричерепным давлением) на уровне более 60 мм рт.ст. [31, 32]. Оценка этих показателей помогает успешному проведению поддерживающей терапии пациентов в ожидании восстановления достаточной массы функционирующих гепатоцитов или донорской печени, предотвращает развитие синдрома вклинения. Такой мониторинг важен перед ортотопической трансплантацией печени (рефрактерное повышенное ВЧД и/или сниженное ЦПД рассматриваются как противопоказания во многих центрах), необходим во время проведения операции, когда колебания гемодинамических показателей могут стать причиной изменения давления в головном мозге, а также в раннем послеоперационном периоде [44]. Существуют клинические исследования, указывающие, что при использовании мониторов можно получить полезную информацию и повысить выживаемость пациентов с ОПН, однако контролируемых исследований, доказывающих эти факты, в настоящее время нет. Измерение уровня ВЧД может осложняться появлением внутричерепных кровоизлияний и присоединением инфекционных осложнений, особенно у больных с коагулопатией. В США наиболее часто применяют эпидуральные датчики. Показатель осложнений при этом минимален (3,8% случаев) [6]. Согласно результатам нескольких клинических исследований при использовании таких датчиков следует одновременно проводить коррекцию параметров коагуляции с использованием рекомбинантного активированного фактора VII что позволит шире использовать мониторы в клинической практике [52].

Таким образом, у пациентов с ПЭ III и IV стадий и пациентов, готовящихся к трансплантации печени, рекомендуется мониторинг ВЧД и ЦПД. Желательно поддерживать уровень ВЧД ниже 20–25 мм рт.ст, ЦПД — выше 60 мм рт.ст. Согласно данным, полученным на пациентах с нейротравмой и отеком головного мозга, поддержание ЦПД выше 70 мм рт.ст. улучшает неврологические исходы. При отсутствии в ОРИТ мониторов, необходим тщательный контроль клинических признаков интракраниальной гипертензии для раннего распознавания симптомов дислокации головного мозга.

Согласно данным, полученным в РКИ, внутривенное введение манитола у больных с ОПН в короткие сроки эффективно корректировало эпизоды повышенного ВЧД и коррелировало с улучшением выживаемости пациентов [44]. Поэтому для кратковременного снижения ВЧД рекомендуется назначение манитола в дозе 0,5–1 г/кг внутри-

венно болюсно (можно вводить повторно 1–2 раза, при этом осмоляльность сыворотки крови должна быть менее 320 мосм/л). Однако следует помнить, что при использовании манитола возможно развитие гиперосмолярности или гипернатриемии, а также при наличии сопутствующей почечной недостаточности — перегрузки объемом, что требует дополнительного использования диализа для удаления избытка жидкости в организме [32, 45]. Профилактическое назначение манитола не рекомендуется.

Быстрым способом снижения ВЧД является гипервентиляция с редукцией PaCO_2 до 25 — 30 мм рт.ст. [55]. В то же время, существует мнение, что вазоконстрикция, вызванная гипервентиляцией, может приводить к ухудшению церебрального отека из-за гипоксии головного мозга [45]. Несмотря на то, что гипервентиляция на выживаемость пациентов с ОПН не влияет (данные РКИ), а эффект от ее применения кратковременен [55], у небольшого количества пациентов, утративших ауторегуляцию кровотока, интракраниальное кровообращение восстанавливается. Такой метод терапии имеет преимущества в период, когда церебральная гиперемия начинает переходить в отек головного мозга, а также в сложных клинических ситуациях жизнеугрожающей, неконтролируемой введением манитола и другими методами, внутричерепной гипертензии для предотвращения (замедления) развития синдрома вклинения [45]. Профилактическое использование гипервентиляции не рекомендуется.

При лечении рефрактерной интракраниальной гипертензии, особенно когда она не контролируется другими способами, могут использоваться короткодействующие барбитураты (тиопентал и пентобарбитал), которые эффективно снижают ВЧД. Однако их использование часто ограничивает выраженная системная гипотензия, что может потребовать дополнительных мер по поддержанию адекватного среднего АД [17].

Глюкокортикостероиды часто используют для предотвращения и лечения повышенного ВЧД, обусловленного опухолями мозга и некоторыми инфекциями ЦНС. Однако в контролируемом исследовании у пациентов с ОПН не было показано преимуществ в отношении контроля отека мозга или улучшения выживаемости [46]. В связи с этим у больных с ОПН не рекомендуется назначать кортикостероиды для контроля повышенного ВЧД.

Умеренная гипотермия пациентов (32—34°C) может предотвращать или контролировать повышение ВЧД у пациентов с ОПН. Эффекты были доказаны в экспериментальных моделях на животных [8], возможно за счет предотвращения развития гиперемии, изменения метаболизма аммиака в головном мозге или глюкозы, или из-за комбинации механизмов. В то же время, эффекты гипотермии у пациентов с ОПН не изучались в РКИ, одна-

ко небольшой клинический опыт их подтверждающий существует [24]. Возможные неблагоприятные эффекты гипотермии включают возрастание риска развития инфекционных осложнений, нарушения коагуляции и возникновение сердечных аритмий [32].

Лечение и профилактика инфекционных осложнений

У всех пациентов с ОПН имеется потенциальный риск развития бактериальной [48], грибковой инфекций и сепсиса, которые могут препятствовать проведению трансплантации печени или осложнять послеоперационный период. Некоторые исследования доказывают связь между инфекцией и/или системной воспалительной реакцией (СВР) и прогрессированием ПЭ до более глубокой стадии [49]. Поэтому при ОПН следует более тщательно отслеживать развитие инфекционных осложнений, своевременно и быстро начинать антибактериальную или противогрибковую терапию. Для диагностики инфекционных осложнений проводятся посевы мочи, мокроты и крови с целью раннего назначения адекватной антибиотикотерапии.

Важный вопрос о необходимости назначения пациентам антибиотиков с целью профилактики бактериальных инфекций пока не имеет однозначного ответа. Рандомизированное исследование с включением 59 пациентов с ОПН, у которых не было найдено инфекционных заболеваний при поступлении в стационар, показало, что назначение антибиотиков с профилактической целью снижает частоту инфицирования, но не влияет на частоту выживаемости [48]. В то же время было продемонстрировано, что профилактика антибиотиками не снижает возможность появления инфекций кровотока и не улучшает общие исходы (смертность) у пациентов с ОПН [27].

Лечение и профилактика развития коагулопатии

ОПН часто сопровождается повышенным риском развития кровотечений. У больных наблюдается снижение синтеза факторов коагуляции, увеличение потребления факторов свертывания, снижение уровня тромбоцитов до $100\ 000/\text{мм}^3$ и менее. Нет единого мнения относительно профилактического использования у пациентов с тромбоцитопенией и ОПН тромбоцитарной массы. Обычно безопасным считается количество тромбоцитов $10\ 000/\text{мм}^3$ при условии отсутствия у больного кровотечения [21]. В случаях проведения инвазивных процедур уровень тромбоцитов должен быть не ниже $50\ 000 - 70\ 000/\text{мм}^3$ [40]. Некоторые эксперты критическим считают количество тромбоцитов $15-20\ 000/\text{мм}^3$, особенно при наличии сепсиса и/или инфекционных осложнений [12]. При развившемся кровотечении и количестве тромбоцитов ниже $50\ 000/\text{мм}^3$ должна переливаться тромбоцитарная масса. Таким образом, заместительная

терапия при тромбоцитопении и/или удлинённом протромбиновом времени рекомендована только в случае развития кровотечения или перед инвазивными процедурами.

При риске развития коагулопатии профилактически назначается витамин К в дозе 5-10 мг подкожно. В то же время введение свежесзамороженной плазмы при отсутствии у пациента кровотечения не рекомендуется, так как ее введение может сопровождаться повышением ОЦК и вызывать отек головного мозга [40]. В небольшом рандомизированном исследовании не было доказано влияния переливания плазмы на уровень смертности [19]. Дальнейшего изучения требует эффективность использования рекомбинантного активированного фактора VII (rFVIIa).

Лечение острой почечной недостаточности

Острая почечная недостаточность может возникнуть из-за дегидратации, гепаторенального синдрома или острого тубулярного некроза. Хотя от нее умирает небольшое количество пациентов, это осложнение повышает общую смертность и может быть предиктором более тяжелого прогноза ОПН [23]. Терапия при ОПН должна быть направлена на защиту функции почек путем восстановления адекватной гемодинамики. При наличии показаний пациент должен переводиться на постоянный гемодиализ, так как по данным РКИ постоянный курс предпочтительнее по сравнению с прерывистым: удастся достичь более постоянных кардиоваскулярных и интракраниальных гемодинамических параметров. Для коррекции острой почечной недостаточности необходимо тщательно контролировать водный баланс и поддерживать адекватный объем циркулирующей крови. Пациентам с нестабильной гемодинамикой для контроля адекватности восполнения ОЦК показана катетеризация лёгочной артерии. Если после восполнения ОЦК среднее АД не достигает уровня 50-60 мм рт.ст., показано введение вазопрессорных аминов (адреналин, норадреналин или допамин). Вазопрессин для стабилизации гемодинамики не используется [32].

Лечение и профилактика метаболических нарушений

У пациентов с ОПН могут развиваться как алкалоз, так и ацидоз. Лучшая профилактика и лечение метаболических нарушений — раннее выявление причин их возникновения. Так, гипогликемия должна корректироваться непрерывным внутривенным введением глюкозы, тем более что клинические проявления гипогликемии могут маскироваться признаками развившейся ПЭ. Очень важен нутритивный статус пациентов. Поэтому в наиболее ранние сроки налаживают энтеральное питание. При этом не следует строго ограничивать количество белка в пище: в большинстве случаев обоснованным является употребление его

60 г в день. Не показали преимуществ перед другими энтеральными препаратами аминокислоты с разветвленной цепью [32]. Если энтеральное питание противопоказано (например, при тяжелом панкреатите), должно быть налажено парэнтеральное. Однако в этом случае следует учитывать риск развития инфекционных осложнений и прежде всего грибкового генеза. Энтеральное и парэнтеральное [37] питание могут снижать риск развития кровотечения из стрессорных язв ЖКТ у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Таким образом, у пациентов с ОПН должен тщательно контролироваться метаболический гомеостаз (в динамике определяют показатели глюкозы, калия, магния, фосфатов) и нутритивный статус. В случае необходимости проводится их коррекция.

Лечение и профилактика кровотечений

Кровотечение из ЖКТ — частое осложнение у пациентов с ОПН. Большое когортное мультицентровое исследование показало, что наиболее значимыми факторами риска развития кровотечения у пациентов в критическом состоянии любого типа является ИВЛ в течение более 48 часов и развивающаяся коагулопатия [37]. Дополнительные факторы риска, по сообщениям небольших исследований, включают печеночную и почечную недостаточность, сепсис, шок и некоторые другие состояния [32]. Для профилактики кровотечений из ЖКТ уже давно используются блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, эффективность которых подтверждена в нескольких исследованиях, а также ингибиторы протонной помпы [34].

Пациентам с ОПН и прогностическими показателями, свидетельствующими о высокой вероятности летального исхода, показано проведение экстренной трансплантации печени.

Конфликт интересов/Conflict of interests

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

Список литературы / References:

1. Acharya S.K., Bhatia V., Sreenivas V. et al. Efficacy of L-ornithine L-aspartate in acute liver failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2009; 136: 2159-2168.
2. Agarwal K., Jones D.E., Burt A.D. et al. Metastatic breast carcinoma presenting as acute liver failure and portal hypertension, *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97: 750-751.
3. Alba L., Hay J.E., Angulo P. et al. Lactulose therapy in acute liver failure. *J. Hepatol.* 2002; 36: 33A.
4. Bernal W., Auzinger G., Dhawan A. et al. Acute liver failure. *Lancet*. 2010; 376: 190-201.
5. Bhatia V., Batra Y., Acharya S.K. Prophylactic phenytoin does not improve cerebral edema or survival in acute liver failure — a controlled clinical trial. *J. Hepatol.* 2004; 41: 89-96.
6. Blei A.T., Olafsson S., Webster S. et al. Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure. *Lancet*. 1993; 341: 157-158.
7. Casals-Seoane F., Arberas-Díez B., Garcí'a-Buey L. Tenofovir treatment of the severe acute hepatitis B. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2013; 105(1): 57-58.
8. Chatauret N., Rose C., Therien G. et al. Mild hypothermia prevents cerebral edema and CSF lactate accumulation in acute liver failure. *Metab. Brain Dis.* 2001; 16: 95-102.
9. Dalton T.A., Berry R.S. Hepatotoxicity associated with sustained-release niacin. *Am. J. Med.* 1992; 93: 102-104.
10. Darwish M.S., Plessier A., Hernandez-Guerra M., Fet al. (European Network for Vascular Disorders of the Liver). Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann. Intern. Med.* 2009; 151(3): 167.
11. Davies M.H., Mutimer D., Lowes J. et al. Recovery despite impaired cerebral perfusion in fulminant hepatic failure. *Lancet*. 1994; 343: 1329-1330.
12. Drews R., Weinberger S. Thrombocytopenic disorders in critically ill patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 347-351.
13. Durward Q.J., Amacher A.L., Del Maestro R.F. et al. Cerebral and cardiovascular responses to changes in head elevation in patients with intracranial hypertension. *J. Neurosurg.* 1983; 59: 938.
14. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J. Hepatol.* 2012; 56(3): 671-685.
15. Ellis A., Wendon J. Circulatory, respiratory, cerebral and renal derangements in acute liver failure: Pathophysiology and management. *Semin. Liver Dis.* 1996; 16: 379-387.
16. Ellis A.J., Wendon J.A., Williams R. Subclinical seizure activity and prophylactic phenytoin infusion in acute liver failure: a controlled clinical trial. *Hepatology*. 2000; 32(3): 536-541.
17. Forbes A., Alexander G.J., O'Grady J.G. et al. Thiopental infusion in the treatment of intracranial hypertension complicating fulminant hepatic failure. *Hepatology*. 1989; 10: 306-310.
18. Fuhrmann V., Ager B., Zubkova A. et al. Hypoxic hepatitis — epidemiology, pathophysiology and clinical management. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2010; 122: 129-139.
19. Gazzard B.G., Henderson J.M., Williams R. Early changes in coagulation following a paracetamol overdose and a controlled trial of fresh frozen plasma therapy. *Gut*. 1975; 16(8): 617-620.
20. Hay J.E. Liver disease in pregnancy. A review. *Hepatology*. 2008; 47: 1067-1076.
21. Heckman K.D., Weiner G.J., Davis C.S. et al. Randomized study of prophylactic platelet transfusion threshold during induction therapy for adult leukemia; 10,000/mm³ versus 20,000/mm³. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 1143-1149.
22. Hruby K., Csomos G., Fuhrmann M. Chemotherapy of Amanita phalloides poisoning with intravenous silibinin. *Human Toxicol.* 1983; 2: 183-195.
23. Jain S., Pendyala P., Varma S. et al. Effect of renal dysfunction in fulminant hepatic failure. *Trop. Gastroenterol.* 2000; 21(3): 118-20.
24. Jalan R., Damink S.W.M.O., Deutz N.E. Moderate hypothermia prevents cerebral hyperemia and increase in intracranial pressure in patients undergoing liver transplantation for acute liver failure. *Transplant.* 2003; 75: 2034-2039.

25. Jochum C., Gieseler R.K., Gawlista I. Hepatitis B associated acute liver failure: immediate treatment with entecavir inhibits hepatitis B virus replication and potentially its sequelae. *Digestion*. 2009; 80: 235–240.
26. Kamijo Y., Soma K., Nishida M. et al. Acute liver failure following intravenous methamphetamine. *Vet. Hum. Toxicol*. 2002; 44: 216–217.
27. Karvellas C.J., Cavazos J., Battenhouse H. et al. US Acute Liver Failure Study Group Effects of antimicrobial prophylaxis and blood stream infections in patients with acute liver failure: a retrospective cohort study. *Clin Gastroenterol. Hepatol*. 2014; 12(11): 1942.
28. Kaufmann P. Mushroom poisonings: syndromic diagnosis and treatment. *Wien. Med. Wochenschr*. 2007; 157: 493–502.
29. Keays R., Harrison P.M., Wendon J.A. A prospective controlled trial of intravenous N-acetylcysteine in paracetamol-induced fulminant hepatic failure. *BMJ*. 1991; 303: 1024–1029.
30. Larsen F.S., Hansen B.A., Ejlersen E. et al. Cerebral blood flow, oxygen metabolism and transcranial doppler sonography during high-volume plasmapheresis in fulminant hepatic failure. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 1996; 8: 261–265.
31. Lee W.M., Hynan L.S., Rossaro L. et al. Acute Liver Failure Study Group. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology*. 2009; 37(3): 856.
32. Lee W.M., Stravitz R.T., Larson A.M. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology*. 2012; 55(3): 965–967.
33. Lee W.M., Squires R.H. Jr., Nyberg S.L. et al. Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology*. 2008; 47(4): 1401–1415.
34. Lisotti A., Eusebi L.H., Festi D. et al. Treatment with telbivudine for fulminant hepatitis B. *J. Dig. Dis*. 2013; 14(11): 619–621.
35. Lowenthal A., Tur-Kaspa R., Brower R.G. Acute liver failure complicating ductal breast carcinoma: two cases and literature review. *Scand. J. Gastroenterol*. 2003; 38: 1095–1096.
36. Manka P., Bechmann L.P., Coombes J.D. Hepatitis E virus infection as a possible cause of acute liver failure in Europe. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2015; 13: 1836–1842.
37. Martin L.F., Booth F.V.M., Reines D. et al. Stress ulcers and organ failure in intubated patients in surgical intensive care units. *Ann. Surg*. 1992; 215: 332–337.
38. Montero J.L., Muntane J., de las Heras S. et al. Acute liver failure caused by hepatic melanoma infiltration. *J. Hepatol*. 2002; 37: 540–541.
39. Montanini S., Sinardi D., Pratico C. Use of acetylsysteine as the life-saving antidote in *Amanita phalloides* (death cap) poisoning. Case report on 11 patients. *Arzneimittelforschung*. 1999; 49: 1044–1047.
40. Munoz S.J., Stravitz R.T., Gabriel D. Coagulopathy of acute liver failure. *Clin. Liver Dis*. 2009; 13: 95–107.
41. Nath F., Galbraith S. The effect of mannitol on cerebral white matter water content. *J. Neurosurg*. 1986; 65:41–43.
42. Nielsen H.B., Tofteng F., Wang L.P. Cerebral oxygenation determined by near-infrared spectrophotometry in patients with fulminant hepatic failure. *J. Hepatol*. 2003; 38: 188–192.
43. O'Grady J.G., Portmann B., Williams R. Fulminant hepatic failure. In: *Diseases of the Liver*, Schiff L, Schiff R (Eds), Lippincott, Philadelphia 1993.
44. Oketani M., Ido A., Tsubouchi H. Changing etiologies and outcomes of acute liver failure: A perspective from Japan. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2011; 26(1): 65–71.
45. Polson J., Lee M.W. AASLD Position Paper: The Management of Acute Liver Failure. *Hepatol*. 2005; 36: 1179–1197.
46. Rakela J., Mosley J.W., Edwards V.M. et al. A double-blind randomized trial of hydrocortisone in acute hepatic failure. *Dig. Dis. Sci*. 1991; 36: 1223–1228.
47. Roberts E.A., Schilsky M.L. AASLD Practice guidelines: A practice guideline on Wilson disease. *Hepatol*. 2003; 37: 1475–1492.
48. Rolando N., Gimson A., Wade J. et al. Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant liver failure. *Hepatology*. 1993; 17: 196–201.
49. Rolando N., Wade J., Davalos M. et al. The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology*. 2000; 32: 734–739.
50. Ronan B.A., Agrwal N., Carey E.J. et al. Fulminant hepatitis due to human adenovirus. *Infection*. 2014; 42(1): 105–111.
51. Sato R.L., Wong J.J., Sumida S.M. Efficacy of superactivated charcoal administration late (3 hours) after acetaminophen overdose. *Am. J. Emerg. Med*. 2003; 21: 189–191.
52. Shami V.M., Caldwell S.H., Hespenheide E.E. et al. Recombinant activated factor VII for coagulopathy in fulminant hepatic failure compared with conventional therapy. *Liver Transpl*. 2003; 9: 138–143.
53. Sherlock S. *Diseases of the Liver and Biliary System* — 12th edition / Ed By Dooley J., Look A.S.F., Burroughs A.K., Heathcote E.J., WILEY-BLACKWELL., 2011, 771.
54. Strauss G., Christiansen M., Moller K., Cleet al. S-100b and neuron-specific enolase in patients with fulminant hepatic failure. *Liver Transpl*. 2001; 7: 964–970.
55. Strauss G., Hansen B.A., Knudsen G.M. et al. Hyperventilation restores cerebral blood flow autoregulation in patients with acute liver failure. *J. Hepatol*. 1998; 28: 199–203.
56. Tofteng F., Jorgensen L., Hansen B.A. et al. Cerebral microdialysis in patients with fulminant hepatic failure. *Hepatol*. 2002; 36: 1333–1340.
57. Vaquero J., Chung C., Cahill M.E. et al. Pathogenesis of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Semin. Liver Dis.*, 2003; 23: 259–269.
58. Woolf G.M., Petrovic L.M., Rojter S.E. et al. Acute liver failure due to lymphoma. A diagnostic concern when considering liver transplantation. *Dig. Dis. Sci*. 1994; 39:1351–1358.
59. Yu J.W., Sun L.J., Zhao Y.H. et al. The study of efficacy of lamivudine in patients with severe acute hepatitis B. *Dig. Dis. Sci*. 2010; 55: 775–783.
60. Yu J.W., Sun L.J., Yan B.Z. et al. Lamivudine treatment is associated with improved survival in fulminant hepatitis B. *Liver Int*. 2011; 31(4): 499–506.

Ж.В. Максимова*, Д.М. Максимов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Екатеринбург, Россия

РОЛЬ ВИТАМИНОВ-АНТИОКСИДАНТОВ В ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Zh.V. Maximova*, D.M. Maximov

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

THE ROLE OF VITAMINS IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Резюме

Известно, что воспалительный процесс при ревматоидном артрите (РА) поддерживается при участии свободных радикалов. Витамины-антиоксиданты способны нейтрализовать последствия оксидативного повреждения, поэтому существуют предположения, что они могут облегчать симптомы и предотвращать прогрессирование РА. В настоящей статье представлен обзор современных исследований, в которых изучалось клиническое значение добавочного употребления витаминов-антиоксидантов у пациентов с РА. В целом, по результатам немногочисленных клинических испытаний, небольшая симптоматическая эффективность была выявлена только при использовании высоких доз препаратов витамина Е. При этом получены достоверные данные о пользе богатой антиоксидантами средиземноморской диеты, на фоне которой у больных РА отмечалось снижение воспалительной активности, повышение функциональных возможностей и улучшение общего самочувствия. Таким образом, пациентам РА скорее следует рекомендовать увеличение употребления богатых антиоксидантами продуктов (зерновые, фрукты, овощи), нежели дополнительный прием витаминных препаратов.

Ключевые слова: витамины, антиоксиданты, ревматоидный артрит, лечение

Для цитирования: Максимова Ж.В., Максимов Д.М. РОЛЬ ВИТАМИНОВ-АНТИОКСИДАНТОВ В ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА.

Архивъ внутренней медицины. 2017; 7(3): 181-187. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-181-187

Abstract

It is well known that the inflammatory process in rheumatoid arthritis (RA) is mediated by free radicals. Antioxidant vitamins can neutralize oxidative cell damage, so they suggested alleviate symptoms and prevent progression of RA. This article provides an overview of a current literature about clinical role of the antioxidant vitamins in patients with RA. In general, only a few clinical trials focused on this issue, and just a high dose vitamin E supplementation demonstrated moderate clinical efficacy in RA. On the other hand, convincing evidence exist that Mediterranean diet, rich in antioxidants, may reduce inflammatory activity, increase physical functioning and improve general well-being. In conclusion, patients with RA should follow antioxidant-rich diet (grains, fruits, vegetables) rather than take vitamin supplementation.

Key words: vitamins, antioxidants, rheumatoid arthritis, treatment

For citation: Maximova Zh.V., Maximov D.M. THE ROLE OF VITAMINS IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS. Archive of internal medicine. 2017; 7(3): 181-187. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-181-187

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-181-187

MDA — малондиальдегид, АКЧ — активные кислородные частицы, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, КЛК — конъюгированная линолевая кислота, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, РА — ревматоидный артрит, РКИ — рандомизированные клинические испытания

Введение

Ревматоидный артрит (РА) является одним из наиболее распространенных воспалительных заболеваний суставов, его частота в общей популяции составляет около 1%. Этиология РА неизвестна, при этом одним из основных звеньев патогенеза этого заболевания является повышенный оксидативный стресс

или дефицитный антиоксидантный статус [10, 13, 17]. При РА в синовиальной жидкости воспаленных суставов обнаруживаются скопления активированных нейтрофилов, которые продуцируют большое количество медиаторов тканевого повреждения — активных кислородных частиц (АКЧ) [8]. Также предполагается, что при РА ослаблены ферментные и неферментные антиоксидантные системы [11, 14].

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

В крови больных РА выявляются пониженные уровни антиоксидантов, что может свидетельствовать об их участии в подавлении патологического процесса [5]. Избыток и/или недостаточное удаление АКЧ приводит к оксидативному стрессу, который является причиной выраженной метаболической дисфункции и биологического макромолекулярного повреждения. Активные кислородные частицы повреждают хрящ и внеклеточный матрикс, ингибируют синтез коллагена и протеогликана [13]. Деструктивная цепь реакций, инициируемая кислородными частицами, может быть прервана антиоксидантами, которые способны трансформировать их в безвредные метаболиты [3]. Целый ряд природных поглотителей свободных радикалов, включая бета-каротин, аскорбиновую кислоту и витамин Е, помогают поддерживать нормальный гомеостатический уровень активных кислородных частиц и повышать маркеры антиоксидантной защиты [12, 14, 25]. Аскорбиновая кислота снижает инфильтрацию воспалительных клеток в синовиальную жидкость, стимулирует секрецию проколлагена и участвует в синтезе глюкозаминогликана, а дефицит витамина С ассоциируется с дефектами соединительной ткани [5, 21]. Есть данные, что витамин Е (α -токоферол) может оказывать анальгетический эффект посредством взаимодействия с оксидом азота на центральном уровне [6], а его противовоспалительное действие связано с ингибированием арахидоновой кислоты и поглощением свободных радикалов [6]. При этом дефицит витамина Е и низкое его содержание в тканях приводят к усилению активности воспалительных компонентов и подавлению иммунного ответа [5]. Также существуют данные, что пищевая добавка витамина Е способна вызвать обратный эффект [7]. Тем не менее, несмотря на патофизиологические обоснования роли антиоксидантов в лечении РА, их клиническая эффективность остается неясной.

Современное лечение РА, включая нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), медленнодействующие антиревматические препараты и кортикостероиды, нацелено на уменьшение боли, суставного воспаления, минимизацию потери функции и предотвращение прогрессирования повреждения суставов. Однако подобное лечение не всегда эффективно и нередко сопровождается серьезными побочными эффектами, такими как желудочно-кишечные кровотечения и остеопоротические переломы [22]. Кроме того, некоторые лекарственные препараты, используемые при РА, обладают антину-триентным эффектом, повышая потребность в некоторых питательных веществах и снижая их абсорбцию. При этом, например, было продемонстрировано усиление противовоспалительного эффекта аспирина в комбинации с α -токоферолом. Так, формация провоспалительного простагландина E2 подавлялась аспирином на 59%, а при добавлении α -токоферолa на 95% [4]. Это позволило предположить, что пище-

вая добавка витамина Е может снижать потребность пациентов РА в высоких дозах аспирина, обычно требуемых для контроля суставных симптомов и часто являющихся причиной желудочно-кишечных расстройств. Все это диктует поиск альтернативных и более безопасных методов лечения РА, в том числе с использованием витаминных препаратов.

Обзор исследований, посвященных изучению клинической эффективности витаминов-антиоксидантов при РА

Анализ научных исследований по оценке влияния пищевых добавок, в том числе витаминов-антиоксидантов А, С и Е на течение РА (уменьшение выраженности симптомов, предотвращение прогрессирования РА, снижение потребности в НПВП и предупреждение их побочных эффектов) представлен на основании четырех обзоров научных публикаций. В обзоре Rennie с соавт. (2003) в рамках оценки роли питания и пищевых добавок обсуждаются результаты двух рандомизированных клинических испытаний (РКИ), посвященных витамину Е [49]. В обзоре Canter с соавт. (2007) обобщены данные пяти РКИ по изучению эффективности витаминов А, С и Е при РА, их них три посвящены витамину Е, одно — витамину А и витамину Е и еще одно — комбинации витаминов А, С и Е с селеном [4]. Rosenbaum с соавт. в обзоре 2010 года проанализировали два исследования, оценивающие эффективность использования витамина Е и комбинации витаминов Е, С и А при РА [20]. Еще один оригинальный систематический обзор Macfarlane с соавт. 2011 года посвящен анализу эффективности дополнительной и альтернативной медицины в лечении РА, в том числе витамина Е [16]. Ввиду неоднородности результаты различных РКИ не были объединены в мета-анализ, а были проанализированы отдельно. Ниже приводится обсуждение этих исследований, часть из которых упоминаются во всех обзорах.

Проспективное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование Edmonds с соавт., посвященное изучению противовоспалительных и анальгетических эффектов α -токоферолa среди пациентов РА, выявило преимущества витамина Е по сравнению с плацебо [6]. В исследование были включены 42 пациента с РА, из которых 20 чел. на протяжении 12 недель получали α -токоферол в дозе 600 мг дважды в день (2×2 капсулы), а 22 чел. принимали плацебо. В обеих группах продолжалась стандартная терапия НПВП. На фоне вмешательства лабораторные показатели воспалительной и оксидативной активности не изменились. Сывороточный уровень витамина Е увеличился вдвое (с 20,1 до 43,8 мкмоль/л) за 12 недель в основной группе, но

при этом не было выявлено каких-либо существенных различий между группами по клиническим показателям воспалительной активности. Добавление витамина Е не повлияло на индексы воспаления (суставной индекс Ричи, продолжительность утренней скованности, число отечных суставов). Однако параметры боли существенно снизились в группе пациентов, принимавших витамин Е. Изменения средних (стандартное отклонение) по визуальной аналоговой шкале (см) до и после лечения были следующими: утренняя боль: 0,56 (1,53) против +0,54 (1,12), $p=0,006$; вечерняя боль: -0,56 (1,43) против +0,28 (1,00), $p=0,017$; боль после физической активности: -0,68 (1,52) против +0,09 (1,19), $p=0,04$. Согласно общей оценке клинического состояния через 12 недель лечения отметили улучшение 60% пациентов, принимавших витамин Е, и лишь 31,8% на фоне плацебо. Субъективно исследователи также отдавали предпочтение терапии, содержащей витамин Е (40% против 5,3%). Частота побочных эффектов была одинаковой в основной и контрольной группах (витамин Е: у 5 из 20; плацебо: у 7 из 22). В целом авторы заключили, что витамин Е может оказывать обезболивающее действие, независимо от периферического противовоспалительного эффекта, и дополнять стандартную противоревматическую терапию [6].

Повторный анализ результатов данного исследования, предпринятый в обзоре Canter с соавт., выявил достоверное уменьшение утренней и вечерней боли в группе лечения витамином Е, но не подтвердил влияние на боль после физической активности. Оценка общего самочувствия пациентами не отличалась между группами и была достоверно в пользу витамина Е по мнению исследователей, которые тем не менее указали отсутствие изменений или ухудшение у 60% больных. Кроме того, исходные данные показали, что основная группа имела более выраженные проявления РА, нежели контрольная [4]. В другом систематическом обзоре Rosenbaum с соавт. отмечалось, что помимо отсутствия статистически значимого уменьшения таких клинических показателей как суставной индекс Ричи и утренняя скованность, в этом исследовании витамин Е также не снижал потребность в НПВП и других болезнь-модифицирующих антиревматических средствах [20].

Эффективность витамина Е по сравнению с плацебо среди пациентов с РА изучалась в еще одном РКИ с параллельными группами. Участники (28 чел.) на протяжении 8 недель получали витамин Е в дозе 600 мг/день. Оценка клинического состояния производилась на протяжении лечения и через 4 недели после его окончания. В результате исследования авторы не обнаружили значимого влияния витамина Е на течение РА [4].

Два РКИ продемонстрировали равнозначную эффективность витамина Е и диклофенака. В трехнедель-

ном исследовании (двойное слепое РКИ с параллельными группами) Kolars с соавт. сравнивали эффективность витамина Е (400 мг 3 р/д) с диклофенаком (50 мг 3 р/д) у 41 пациента с хроническим полиартритом. Оценивались следующие клинические исходы: утренняя скованность, боль (визуальная аналоговая шкала, ВАШ), функция, сила сжатия кисти, отек, индекс Ричи и максимальное время ходьбы. Статистически значимых различий между группами выявлено не было. При этом получены существенные внутригрупповые изменения в обеих группах: на фоне приема витамина Е и диклофенака снизились уровни боли (-73,2±83,1 и -66,2±105,2 соответственно), утренней скованности (-4,0±1,9 и -4,3±1,8) и индекс Ричи (-13,7±7,7 и -13,5±9,7). Зафиксирован высокий ответ на лечение: 81% в группе витамина Е и 75% в группе диклофенака. Уровень боли по шкале ВАШ значимо коррелировал с сывороточной концентрацией витамина Е. В другом рандомизированном двойном слепом исследовании с параллельными группами (Wittenborg с соавт.) сравнивалась противовоспалительная и анальгетическая эффективность витамина Е в высокой дозе (400 мг 3 р/д) и диклофенака среди госпитализированных пациентов с РА. Значимых различий между группами выявлено не было. После трех недель лечения как в группе, принимающей витамин Е (42 чел.), так и в группе, использующей диклофенак (43 чел.) выявлено существенное улучшение всех оцениваемых клинических параметров. Продолжительность утренней скованности уменьшилась на фоне лечения витамином Е с 90 мин до 68 мин, на фоне приема диклофенака — с 68 мин до 30 мин. Суставной индекс Ричи снизился с 56 до 46 (витамин Е) и с 49 до 34 (диклофенак). Сила сжатия увеличилась в группе витамина Е (+2±16), также, как и в группе диклофенака (+4±24). Кроме того, в обеих группах уменьшилась выраженность боли (-0,7±2,9 и -0,3±2,6 на фоне приема витамина Е и диклофенака соответственно), которая оценивалась по ВАШ. Как врачи, так и пациенты давали равнозначную оценку эффективности препаратов. Врачи признавали лечение успешным у 54,8% пациентов, принимающих витамин Е и у 48,8% пациентов, принимающих диклофенак. Пациенты оценивали лечение положительно в 54,8% случаев в группе витамина Е и в 53,6% случаев в группе диклофенака. Сывороточная концентрация α -токоферола увеличилась вдвое (17,6–36,4 мг/л) за время лечения витамином Е. В целом, учитывая неблагоприятный профиль безопасности продолжительного использования НПВП, исследователи отметили, что прием витамина Е в высокой дозе может являться возможной альтернативой в лечении РА [26]. Однако в систематическом обзоре Canter с соавт. подчеркивается, что пациенты в группе лечения витамином Е исходно имели более выраженные проявления РА по сравнению с группой диклофенака (медиана утренней скованности 90 мин против 68 мин, медиана индекса Ричи 56 против 49), что уменьшает убедительность полученных результатов [4].

В целом, Canter с соавт. в обзоре 2007 года отметили низкое качество описанных выше исследований (в частности, неадекватное описание процедуры рандомизации и двойного ослепления). В двух плацебо-контролируемых краткосрочных низкокачественных исследованиях эффективности витамина Е при РА были получены противоречивые результаты: в одном из них клинического эффекта витамина Е не было выявлено, в другом было продемонстрировано значимое влияние высоких доз витамина Е на уменьшение боли, но не на параметры воспаления. В двух РКИ при сравнении клинической эффективности витамина Е и диклофенака получены сходные результаты, включая параметры боли. Однако в этом случае заключение об эффекте витамина Е, основанное на сравнении с диклофенаком, является косвенным. Кроме того, статистические тесты для подтверждения достоверных различий между группами не подходят для определения эквивалентности двух видов лечения. Также подчеркивается, что поскольку в этих сравнительных исследованиях период наблюдения был очень коротким (всего 3 недели), то высока вероятность того, что клиническая эффективность была связана с плацебо-эффектом в обеих группах. Таким образом, авторы обзора заключают, что имеющиеся исследования предоставляют мало убедительных доказательств в пользу эффективности витамина Е при РА [4]. При этом Rennie с соавт. отмечали, что, хотя слабая мощность исследований (короткая продолжительность, малое число участников, разнородность групп пациентов от относительно активных до госпитальных) не позволяют рекомендовать его в качестве пищевой добавки, тем не менее пациентов с РА следует побуждать к увеличению потребления богатых витамином Е зерновых, овощей и фруктов [49].

В отношении использования витамина С при РА в обзорах указывается на малое число исследований и, в целом, на отсутствие убедительного подтверждения эффективности. Например, в работе Mangge с соавт. не было выявлено положительного влияния пищевой добавки витамина С на процесс синовиального воспаления [49].

Что касается витамина А, то сообщается лишь об одном РКИ с параллельными группами, в котором изучалась эффективность витамина А по сравнению с плацебо в группе из 28 чел. с РА. Участники на протяжении 8 недель получали ретинол в дозе 9000 МЕ/день. Оценка клинического состояния производилась на протяжении лечения и через 4 недели после его окончания. Полученные результаты были неубедительными и не позволили сделать вывод об эффективности витамина А при РА [4].

В обзорах также обсуждаются три исследования, посвященные оценке эффективности комбинированных добавок, содержащих антиоксидантные витамины. В исследовании Petersson с соавт. (двойное

слепое перекрестное РКИ) изучалась эффективность комбинированной добавки, содержащей селен, витамин А, С и Е, в сравнении с плацебо у 20 участников на протяжении 6 месяцев лечения. Изучаемые клинические параметры включали оценку боли (ВАШ), продолжительность утренней скованности, индекс синовита, общую оценку самочувствия и функциональную активность. По результатам исследования каких-либо значимых различий между группами активного лечения и плацебо обнаружено не было [4]. Второе исследование случай-контроль было посвящено изучению эффективности антиоксидантной добавки с витаминами А, Е и С у пациентов с впервые выявленным РА (Jaswal с соавт.). В исследование были включены 40 пациентов, которые случайным образом были разделены на 2 подгруппы по 20 чел.: одна получала традиционное лечение (НПВП и стероиды) на протяжении 12 недель, другая дополнительно получала пищевую добавку с фиксированными дозами витаминов-антиоксидантов А, Е и С. 20 здоровых человек, сопоставимых по полу и возрасту, составили контрольную группу. Первичным клиническим исходом была активность заболевания, определяемая по индексу RADA (Rheumatoid Arthritis Disease Activity). Во всех случаях в начале и конце исследования (через 12 недель) анализировались образцы крови на общие тиолы, глутатион, витамин С и малондиальдегид (MDA — маркер оксидативного стресса). Было выявлено достоверное снижение активности заболевания по индексу RADA в обеих группах пациентов РА, как получающих только стандартное лечение, так и дополнительно принимающих антиоксиданты. Концентрации общих тиолов, глутатиона и витамина С в начале исследования у пациентов с РА были достоверно ниже, а уровень MDA выше по сравнению с контрольной группой здоровых лиц. На фоне приема пищевой добавки концентрации антиоксидантов статистически значимо возросли, а уровень MDA снизился ($p < 0,004$). Полученные результаты позволили авторам исследования сделать вывод о целесообразности назначения антиоксидантов наряду с традиционной терапией РА [14]. Однако Rosenbaum с соавт. в научном обзоре 2010 года отмечают ряд проблем, затрудняющих оценку данных исследования, в частности, исходные различия между группами в тяжести РА, а также уровне маркеров оксидативного стресса (малондиальдегида) и воспаления (СРБ, СОЭ). Подчеркивается, что оценку обезболивающего эффекта витаминов следует проводить в контексте сравнения сывороточных концентраций антиоксидантов до и после лечения. Кроме того, необходимо учитывать, что некоторые продукты плацебо могут содержать компоненты с антиоксидантной и/или противовоспалительной активностью. Также необходимо принимать во внимание одновременный прием безрецептурных препаратов и рассматривать снижение использования НПВП и базисных препаратов в качестве клинического исхода. В целом, авторы обзора

подчеркивают, что малый размер выборки, недостаток информации по дозам витаминов-антиоксидантов, слабая статистическая мощность и короткий период наблюдения ограничивают ценность полученных результатов и их применение в клинических рекомендациях для пациентов [20].

В обзоре Macfarlane с соавт. приводится еще одно рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, оценивающее влияние витамина Е, конъюгированной линолевой кислоты и их комбинации на клинические проявления РА среди 87 пациентов с активным РА. Участники были разделены на 4 группы и на протяжении 3 месяцев ежедневно получали следующие виды пищевых добавок: 1 — конъюгированную линолеую кислоту (КЛК) 2,5 г, 2 — витамин Е 400 мг, 3 — комбинацию КЛК с витамином Е, 4 — плацебо. Клинические данные (боль, утренняя скованность, число отежных и болезненных суставов) оценивались врачом при обследовании и интервьюировании с использованием специального вопросника, об активности заболевания судили по шкале DAS 28. Лабораторные исследования включали клинический анализ крови, определение СОЭ, С-реактивного протеина, ревматоидного фактора и α -токоферола в сыворотке крови с помощью жидкостной хроматографии высокого разрешения. В результате трехмесячного приема одной КЛК и в комбинации с витамином Е произошло существенное уменьшение боли, утренней скованности и активности заболевания по шкале DAS 28 по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$). Отмечено снижение СОЭ в группах, принимающих КЛК ($p \leq 0,05$), витамин Е ($p \leq 0,05$) и комбинацию КЛК с витамином Е ($p \leq 0,001$). Пациенты, получающие комбинированную пищевую добавку, имели более низкий показатель СОЭ, нежели группа плацебо ($p \leq 0,05$), и более значимое снижение лейкоцитов по сравнению с другими группами ($p < 0,05$). Уровень α -токоферола от начала исследования возрос в группе КЛК ($p \leq 0,05$), витамина Е ($p \leq 0,01$) и комбинированной добавки ($p \leq 0,001$), а по сравнению с плацебо — в группах витамина Е и КЛК с витамином Е. Исследователи пришли к заключению, что пищевая добавка с конъюгированной линолевой кислотой снижает воспаление и улучшает клинические исходы у пациентов с РА, комбинация с витамином Е может повысить противовоспалительное действие и привести к лучшим результатам лечения [2]. При этом авторы научного обзора подчеркивают, что малочисленность РКИ и ограниченное число данных не позволяют рекомендовать пищевые добавки с КЛК и витамином Е в качестве лечения РА. В то же время имеющиеся доказательства эффективности заслуживают внимания и требуют дальнейшего изучения пользы и безопасности в других исследованиях [16].

Помимо работ, посвященных изучению эффективности пищевых добавок с витаминами, представ-

ляют интерес исследования по оценке роли диеты, богатой антиоксидантами. В целом, роли диеты (в т.ч. средиземноморской) в лечении РА посвящено 2 обзора. В систематическом обзоре 2009 года (представлен в Кохрановской библиотеке и журнале американской диетической ассоциации) приводится лишь одно РКИ Hagfors с соавт., в котором в рамках изучения эффективности средиземноморской диеты при РА исследовалось потребление антиоксидантов, их плазменные уровни и маркеры оксидативного стресса (малондильдегида) у 51 пациента с этим заболеванием. Во всех случаях отмечалось контролируемое течение РА, продолжительность болезни была не менее двух лет, пациенты получали стабильное фармакологическое лечение. Все участники были разделены случайным образом на две группы: основную (средиземноморская диета, 26 чел.) и контрольную (обычная западная диета, 25 чел.). Клиническая оценка проводилась в начале, на 3, 6 и 12 неделях исследования с использованием комплексного индекса активности заболевания (DAS 28), функционального индекса HAQ (Health Assessment Questionnaire), вопросника качества жизни (SF-36), также выяснялось ежедневное употребление нестероидных противовоспалительных препаратов. Кроме того, с помощью устного опроса и специального вопросника для самостоятельного заполнения оценивались особенности диеты и потребление богатой антиоксидантами пищи. Посредством жидкостной хроматографии высокого разрешения определялись плазменные уровни ретинола, α - и γ -токоферола, β -каротина, ликопина, витамина С, мочевой кислоты, а также малондильдегида (MDA) в моче как маркера оксидативного стресса. К концу исследования в основной группе (средиземноморская диета) было отмечено снижение индекса DAS на 0,56 ($p < 0,001$) и индекса HAQ на 0,15 ($p = 0,020$), уменьшение боли по ВАШ на 12 мм ($p = 0,007$), количества отежных суставов на 1,8 ($p < 0,001$), а также выявлены изменения в двух позициях качества жизни по SF-36: увеличилось количество баллов по пункту «энергичность» на 11,3 ($p = 0,018$) и снизилось количество баллов по пункту «по сравнению с годом раньше» на 0,6 ($p = 0,016$). В контрольной группе существенных изменений выявлено не было. Различия между группами в пользу средиземноморской диеты наблюдались по индексу функциональной активности и уровню боли. В основной группе по сравнению с контрольной было выявлено более частое употребление богатой антиоксидантами пищи, а также более высокое потребление витамина С ($p = 0,014$), витамина Е ($p = 0,007$), селена ($p = 0,004$) и более низкое — ретинола ($p = 0,049$). Однако различия между группами по витамину С оказались недостоверными после того как были исключены лица с очень высоким и очень низким уровнем его потребления ($p = 0,066$). Изменений в уровне MDA мочи и плазменных концентрациях антиоксидантов до вмешательства и в конце наблюдения выявлено не было. Наблюдалась отрицательная кор-

реляция уровней ретинола, витамина С и мочевой кислоты с активностью заболевания. Взаимосвязи между потреблением антиоксидантов и их содержанием в плазме обнаружено не было. Таким образом, результаты исследования продемонстрировали, что у пациентов, придерживающихся богатой антиоксидантами средиземноморской диеты, снижается воспалительная активность, повышается функциональная способность и улучшается общее самочувствие. Однако обратная взаимосвязь с активностью заболевания выявлена только у витамина С и ретинола. Кроме того, важными результатами исследования явились снижение веса в группе средиземноморской диеты (-3 кг, $p < 0,001$), особенно учитывая, что исходный индекс массы тела соответствовал избыточному весу ($28,4$ кг/м²), а также уровня холестерина (с $5,9$ до $5,5$ ммоль/л, $p = 0,008$). В контрольной группе эти показатели не претерпели изменений [10, 23]. Критический анализ данных исследования, представленный Smedslund с соавт. в научном обзоре, подтвердил достоверное ($p = 0,004$) различие между группами в пользу средиземноморской диеты по уменьшению боли (разница средних $-14,0$, 95% ДИ $[-23,6; -4,37]$). Различия по функциональному индексу (разница средних $-0,2$, 95% ДИ $[-0,48, 0,08]$) и утренней скованности (разница средних $-26,0$, 95% ДИ $-58,08, 6,08$) оказались недостоверными. Авторы обзора отмечают, что отсутствие различий могло быть связано с исходным дисбалансом групп, в частности по показателю утренней скованности (49 мин и 64 мин в основной и контрольной группах соответственно). Кроме того, клинически значимые различия могли быть не статистически подтверждены из-за недостаточной мощности исследования. Внутригрупповая динамика исходов существенно уступает в достоверности по сравнению с межгрупповой разницей и не позволяет однозначно судить об эффективности вмешательства. В целом, результаты, полученные лишь в одном исследовании с малой выборкой, признаны авторами обзора неубедительными [9, 24].

Во втором (не систематическом) обзоре Li и Micheletti 2011 года обсуждается ещё одно исследование по оценке роли средиземноморской диеты при РА, которое было проведено McKellar с соавт. в 2007 г. и насчитывало 130 пациентов. Группа вмешательства посещала еженедельно 2-часовые сессии, включающие практические занятия по питанию и подкреплённые письменными инструкциями, тогда как группе контроля предоставлялись только буклеты с диетическими советами. В основной группе на фоне средиземноморской диеты было отмечено достоверное уменьшение боли по ВАШ через 3 и 6 месяцев после вмешательства, а также улучшение функциональных возможностей по индексу HAQ спустя 3 месяца и снижение утренней скованности спустя 6 месяцев от начала пищевых изменений [18]. Авторы обзора отмечают, что симптоматическое воздействие диеты может быть связано с изменением уровня антиокси-

дантов, снижением веса, а также переходом на здоровое питание с увеличением потребления фруктов, овощей и сокращением богатых насыщенными жирами продуктов. Подчеркивается, что для получения более убедительных выводов о пользе диеты требуются дополнительные рандомизированные долгосрочные исследования [15].

Выводы

На сегодняшний день имеется ограниченное число исследований, посвящённых изучению роли витаминов-антиоксидантов в лечении РА. В двух плацебо-контролируемых исследованиях эффективности витамина Е при РА были получены противоречивые результаты. В одном из них продемонстрировано достоверное влияние высоких доз витамина Е на уменьшение боли, в другом клинического эффекта витамина Е не было выявлено. В двух РКИ при сравнении витамина Е и диклофенака представлены сопоставимые результаты по основным клиническим параметрам, включая боль. Ещё в одном РКИ пищевая добавка с витамином Е и конъюгированной линолевой кислотой способствовала уменьшению боли, утренней скованности и активности заболевания, а также снижению маркеров воспаления. В тоже время в РКИ, посвящённом изучению эффективности комбинированной добавки, содержащей селен, витамин А, С и Е, значимых различий между группами активного лечения и плацебо обнаружено не было. Данные по витаминам А и С также оказались отрицательными.

Таким образом, результаты немногочисленных РКИ по сравнению витамина Е с плацебо или диклофенаком позволяют предположить облегчение симптомов РА на фоне ежедневного приема витамина Е в высокой дозе (1200 мг). Однако все исследования эффективности пищевой добавки витамина Е были непродолжительными (3–12 недель), включали небольшое число участников, и, в целом, отличались низким методологическим качеством и слабой статистической мощностью, что делает результаты малоубедительными. Для убедительного подтверждения положительного эффекта витамина Е требуются корректно спланированные крупные плацебо-контролируемые РКИ или исследования эквивалентности. Тем не менее, несмотря на отсутствие убедительных доказательств пользы пищевой добавки витамина Е, пациентов с РА следует побуждать к увеличению употребления богатых витамином Е зерновых, фруктов и овощей. Целесообразность этой рекомендации подтверждается результатами исследований эффективности средиземноморской диеты, в основе которой лежит ограничение употребления красного мяса, преобладание ненасыщенных жиров над насыщенными, большое количество овощей, фруктов и рыбы. Продemonстрировано, что средиземноморская диета уменьшает боль у пациентов РА, а также

способствует нормализации избыточного веса, уровня холестерина, и соответственно снижению сердечно-сосудистого риска, изначально повышенного у этой категории больных. Таким образом, несмотря на ограниченное число исследований, подтверждающих эффект средиземноморской диеты при РА, доказанное благотворное и универсальное влияние на здоровье дает основание рекомендовать ее пациентам с этим заболеванием.

Заключение

В рамках изучения эффективности витаминов-антиоксидантов при РА, большинство имеющихся исследований посвящено витамину Е. Полученные данные свидетельствуют в пользу потенциального использования α -токоферола при РА наряду с медикаментозной терапией, что позволило бы снизить дозы и побочные эффекты препаратов и сохранить эффективность лечения. Однако недостаточная мощность полученных в небольшом числе РКИ доказательств, противоречивость данных, малые размеры выборок, короткие периоды наблюдения ограничивают значимость результатов исследований и их использование в клинических рекомендациях для пациентов.

Конфликт интересов/Conflict of interests

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

Список литературы / References:

1. Abate A., Yang G., Dennerly P.A. et al. Synergistic inhibition of cyclooxygenase-2 expression by vitamin E and aspirin. *Free Radic. Biol. Med.* 2000; 29: 1135-1142.
2. Aryaeian N., Shahram F., Djalali M. et al. Effect of conjugated linoleic acids, vitamin E and their combination on the clinical outcome of Iranian adults with active rheumatoid arthritis. *Int. J. Rheum. Dis.* 2009; 12: 20-28.
3. Bauerova K., Bezek A. Role of reactive oxygen and nitrogen species in etiopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Gen. Physiol. Biophys.* 1999; 18: 15-20.
4. Canter P.H., Wider B., Ernst E. The antioxidant vitamins A, C, E and selenium in the treatment of arthritis: a systematic review of randomized clinical trials. *Rheumatology.* 2007; 46: 1223-1233.
5. Darlington L.G. Antioxidants and fatty acids in the amelioration of rheumatoid arthritis and related disorders. *Br. J. Nutr.* 2001; 85(3): 251-269.
6. Edmonds S.E., Winyard P.G., Guo R. et al. Putative analgesic activity of repeated oral doses of vitamin E in the treatment of rheumatoid arthritis. Results of a prospective placebo controlled double blind trial. *Ann. Rheum. Dis.* 1997; 56: 649-655.
7. Grimble R.F. Modification of inflammatory aspects of immune function by nutrients. *Nutr. Res.* 1998; 18: 1297-1317.
8. Hadjigogos K. The role of free radicals in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Panminerva Med.* 2003; 45: 7-13.
9. Hagen K.B., Byfuglien M.G., Falzon L., Olsen S.U., Smedslund G. Dietary interventions for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009, Issue 1.
10. Hagfors L., Leanderson P., Skoldstam L. et al. Antioxidant intake, plasma antioxidants and oxidative stress in a randomized, controlled, parallel, Mediterranean dietary intervention study on patients with rheumatoid arthritis. *Nutr. J.* 2003; 2: 5-15.
11. Heliovaara M., Knekt P., Aho K. et al. Serum antioxidant and risk of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1994; 53: 51-53.
12. Helmy M., Shohayeb M., Helmy M.H. et al. Antioxidants as adjuvant therapy in rheumatoid disease. A preliminary study. *Arzneimittelforschung.* 2001; 51(4): 293-298.
13. Hitchon C.A., El-Gabalawy H.S. Oxidation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2004; 6: 265-278.
14. Jaswal S., Metha H.C., Sood A.K. et al. Antioxidant status in rheumatoid arthritis and role of antioxidant therapy. *Clin. Chim. Acta.* 2003; 338: 123-129.
15. Li S., Micheletti R. Role of Diet in Rheumatic Disease. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* 2011; 37: 119-133.
16. Macfarlane G.J., El-Metwally A., De Silva V. et al. Evidence for the efficacy of complementary and alternative medicines in the management of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology.* 2011; 50: 1672-1683.
17. Mahajan A., Tandon V.R. Antioxidants and rheumatoid arthritis. *J. Indian. Rheumatol. Assoc.* 2004; 12: 139-142.
18. McKellar G., Morrison E., McEntegart A. et al. A pilot study of a Mediterranean-diet intervention in female patients with rheumatoid arthritis living in areas of social deprivation in Glasgow. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66(9): 1239-1243.
19. Rennie K.L., Hughes J., Lang R. et al. Nutritional management of rheumatoid arthritis: a review of the evidence. *J. Hum. Nutr. Diet.* 2003; 16(2): 97-109.
20. Rosenbaum C.C., O'Mathuna D.P., Chavez M. et al. Antioxidants and antiinflammatory dietary supplements for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Altern. Ther. Health. Med.* 2010; 16(2): 32-34.
21. Sakai A., Hirano T., Okazaki R. et al. Large-dose ascorbic acid administration suppresses the development of arthritis in adjuvant-infected rats. *Arch. Orthop. Trauma. Surg.* 1999; 119: 121-126.
22. Sarzi-Puttini P., Comi D., Boccassini L. et al. Diet therapy for rheumatoid arthritis. A controlled double-blind study of two different dietary regimens. *Scand. J. Rheumatol.* 2000; 29: 302-307.
23. Skoldstam L., Hagfors L., Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2003; 62(3): 208-214.
24. Smedslund G., Byfuglien M.G., Olsen S.U., Hagen K.B. Effectiveness and Safety of Dietary Interventions for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J. Am. Diet. Assoc.* 2010; 110: 727-735.
25. Van Vugt R.M., Rijken P.J., Rietveld A.G. et al. Antioxidant intervention in rheumatoid arthritis: results of an open pilot study. *Clin. Rheumatol.* 2008; 27: 771-775.
26. Wittenborg A., Petersen G., Lorkowski G. et al. Effectiveness of vitamin E in comparison with diclofenac sodium in treatment of patients with chronic polyarthritis. *J. Rheumatol.* 1998; 57(4): 215-221.

А

Статья получена/Article received 06.12.2016 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
17.04.2017 г.

А.В. Захаров*¹, А.Л. Хохлов², А.Э. Эргешов³¹ — ГБУЗ ЯО Областная клиническая туберкулёзная больница, Ярославль, Россия² — ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет МЗ РФ, кафедра клинической фармакологии с курсом института последипломного образования, Ярославль, Россия³ — ФГБУ Центральный НИИ туберкулёза РАМН, Москва, Россия

НАНОЧАСТИЦЫ СЕРЕБРА В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ ТУБЕРКУЛЁЗА

A.V. Zaharov*¹, A.L. Khokhlov², A.E. Ergeshov³¹ — State Budgetary Healthcare Institution Yaroslavl region Regional Clinical TB Hospital, Yaroslavl, Russia² — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Yaroslavl State Medical University, Russian Federation Ministry of Health, Department of Clinical Pharmacology with course of Postgraduate Education Institute, Yaroslavl, Russia³ — Federal State Budgetary Institution Central Research Institute of Tuberculosis Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

SILVER NANOPARTICLES IN THE SOLUTION OF THE PROBLEM OF DRUG RESISTANCE IN MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Резюме

Цель — научное обоснование эффективности и безопасности применения НЧС в лечении экспериментального лекарственно-устойчивого туберкулёза. **Материалы и методы.** Использовали наночастицы серебра, полученные электрохимическим методом. С размером 5-60 нм, концентрацией — 120-270 в 1 мкм² и размером оболочки стабилизатора — 2-5 нм. На 750 посевах изучена подавляющая активность наночастиц серебра в изолированном варианте и в составе нанокомпозита с химиопрепаратами в концентрациях 5; 25 и 50 мкг/мл. Определяли минимальную ингибирующую бактерицидную концентрации наночастиц в составе нанокомпозита с изониазидом. Для оценки морфометрии МБТ использовали атомно-силовую микроскопию. Токсикологию нанопрепаратов изучали на 83 нелинейных белых мышах и 146 белых крысах. Химиотерапевтическую активность нанопрепаратов определяли на модели экспериментального туберкулёза у 65 белых мышах-самцах имбредной линии BALB/c. Инфицирующую дозу в количестве 5x10⁶ колониеобразующих единиц вводили в венозный синус глаза животного. Изониазид, наночастицы и нанокомпозит начинали вводить через 14 дней после заражения внутримышечно ежедневно. Эффективность лечения определяли, сравнивая оценочные критерии в опытных и контрольных группах животных. Оценивали следующие показатели: индекс выживаемости, массу тела и коэффициент массы органов-мишеней, индекс поражения, индекс бактериоскопии и высеваемости из поражённых органов. Проводилось патоморфологическое исследование. **Результаты.** При использовании изониазида, к которому имела устойчивость возбудителя, с наночастицами серебра полное и значительное подавление роста МБТ наблюдалось в 49,2% наблюдений. При концентрации наночастиц 5 мкг/мл в составе композита бактерицидное действие достигало 91,3%. Минимальная подавляющая концентрация НЧС в сочетании с изониазидом составила 2,5 мкг/мл, минимальная бактерицидная — 5 мкг/мл. Отмечались изменения морфометрии МБТ под влиянием нанокомпозита по данным атомно-силовой микроскопии. В изучаемых дозах изолированные НЧС не оказывают влияния на основные биометрические, лабораторные и функциональные параметры животных, а также, не повышают токсикологические параметры изониазида. Все изучаемые критерии эффективности лечения экспериментального туберкулёза имели достоверно приоритетные показатели при использовании нанокомпозита. Патоморфологические исследования подтверждают полученные результаты. **Выводы.** Проведённое исследование даёт научное экспериментальное обоснование эффективности применения наночастиц серебра в комплексном лечении лекарственно-устойчивого туберкулёза. Наиболее эффективной дозировкой наночастиц серебра в составе композита при лечении экспериментального туберкулёза является 25 мкг/кг.

Ключевые слова: лекарственно-устойчивый туберкулёз, наночастицы серебра, лечение экспериментального туберкулёза

Для цитирования: Захаров А.В., Хохлов А.Л., Эргешов А.Э. НАНОЧАСТИЦЫ СЕРЕБРА В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ ТУБЕРКУЛЁЗА. Архив в внутренней медицины. 2017; 7(3): 188-199. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-188-199

Abstract

The goal — a scientific evaluation of the effectiveness and safety of NHS in the treatment of experimental drug-resistant tuberculosis. **Materials and methods.** Used silver nanoparticles obtained by an electrochemical method. With a size of 5-60 nm, 120-270 kontsentratsiesy- 1 mcm² and the size of

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

the stabilizer shell — 2-5 nm. 750 crops studied Inhibitory activity of the silver nanoparticles in an isolated form and as part of a nanocomposite with chemotherapy in concentrations of 5; 25 and 50 mcg/ml. Defines the minimum inhibitory concentration of bactericidal nanoparticles composed of a nanocomposite with isoniazid. To evaluate the morphometry *M.tuberculosis* used atomic force microscopy. Toxicology nanopreparations studied 83 non-linear white mice and 146 white rats. Chemotherapeutic Activity nanopreparations determined on an experimental model of tuberculosis in 65 white male mice imbrednoy line BALB/c. Infectivity dose amount 5×10^6 colony forming units injected into the sinus venosus animal eyes. Isoniazid, nanoparticles and nanocomposite began administered 14 days after infection by intramuscular injection daily. Treatment efficacy was determined by comparing the evaluation criteria in the experimental and control groups of animals. Evaluated the following indicators: survival index, body mass index and weight of target organ, lesions index, index smear and inoculation of affected organs. Conducted pathological examination. **Results.** When using isoniazid, which had resistant pathogens, with silver nanoparticles full and significant inhibition of the growth of the *M.tuberculosis* observed in 49,2% of cases. When the concentration of the nanoparticles 5 mcg/ml in the composite bactericidal activity reached 91,3%. The minimum inhibitory concentration of silver nanoparticles in combination with isoniazid was 2,5 mcg/ml, the minimum bactericidal — 5 mcg /ml. There have been changes in the *M.tuberculosis* morphometry under the influence of the nanocomposite according to atomic force microscopy. In the studied doses of isolated silver nanoparticles do not affect the basic biometrics, laboratory and functional parameters of the animals, and do not increase the toxicological parameters of isoniazid. All criteria studied the effectiveness of treatment of experimental tuberculosis had significantly priority performance using nanocomposite. Pathological studies have confirmed these results. **Conclusions.** Of the study provides a scientific rationale for the effectiveness of the experimental use of silver nanoparticles in treatment of drug-resistant tuberculosis. The most effective dose of silver nanoparticles in the composite in the treatment of experimental tuberculosis is 25 mcg / kg.

Key words: *drug-resistant TB, silver nanoparticles, treatment of experimental tuberculosis*

For citation: Zaharov A.V. , Khokhlov A.L., Ergeshov A.E. SILVER NANOPARTICLES IN THE SOLUTION OF THE PROBLEM OF DRUG RESISTANCE IN MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS. Archive of internal medicine. 2017; 7(3): 188-199. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-188-199

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-188-199

МЛУ — множественная лекарственная устойчивость, МБТ — микобактерии туберкулёза, НЧС — наночастицы серебра, ШЛУ — широкая лекарственная устойчивость

Введение

Несмотря на выдающиеся достижения во фтизиатрии, включая открытие возбудителя заболевания Р.Кохом в 1882 году и расшифровку генома МБТ в 1998 году, человечество перешагнуло в XXI век с бременем туберкулёза. Попытки победить инфекцию не увенчались успехом. Глобальную угрозу человечеству представляет нарастание множественной лекарственной устойчивости микобактерии туберкулёза (МЛУ-МБТ). По данным доклада ВОЗ о глобальной борьбе с туберкулёзом (2015), туберкулёз с МЛУ возбудителя в 2014 году имел место у 123 тыс. бактериовыделителей, в том числе, у 3,3% новых случаев туберкулёза и 20% случаев повторного лечения. По оценкам экспертов ВОЗ, 9,7% пациентов с МЛУ туберкулёзом (МЛУ ТБ) имеют широкую лекарственную устойчивость МБТ (ШЛУ-МБТ) [23]. Актуальной остаётся проблема туберкулёза и в России [7]. Всё чаще фтизиатры встречаются с тотальной устойчивостью МБТ к противотуберкулёзным препаратам. Ситуация в лечении туберкулёза во многих аспектах возвращается к началу прошлого века. Несмотря на значительный разброс эпидемиологических показателей в разных регионах мира, в целом, обстановка по заболеванию на планете продолжает оставаться напряжённой. ВОЗ констатирует, что туберкулёз остаётся одной из самых больших угроз в мире (2015). В 2014 году туберкулёз стал причиной смерти 1,5 миллионов человек. Ещё 400 тыс. погибли от этой инфекции на фоне заболевания ВИЧ [8]. За этот же период заболели туберкулёзом 9,6 миллиона человек, в том числе, 12% — лица, инфицированные ВИЧ.

По данным аналитических обзоров ВОЗ, более трети новых случаев туберкулёза и рецидивов в Европе приходится на долю Российской Федерации [23]. Терапия «скомпрометированными» по устойчивости химиопрепаратами не только малоэффективна, но и запускает механизмы морфофункционального дисбаланса лёгочной ткани, увеличивает токсические осложнения, способствует амплификации лекарственной резистентности.

Одним из направлений решения проблемы является поиск ингибиторов устойчивости, способных восстановить противотуберкулёзную активность ранее неэффективных химиопрепаратов. В качестве подобного агента нами предложено использовать наночастицы серебра (НЧС) [1, 2, 3, 4]. Наряду с выраженными биоцидными свойствами научными исследованиями установлена физиологическая роль серебра для поддержания нормального обмена веществ в организме человека и работы иммунной системы. Применение серебра в наноразмерном диапазоне позволяет использовать его в меньших концентрациях, при этом его биоцидные свойства увеличиваются кратно. [5, 6, 10]. На большом экспериментальном материале доказана бактерицидная активность НЧС в отношении лекарственно-устойчивых штаммов различных возбудителей [13, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 22]. Исследования по применению НЧС при туберкулёзе в литературе отсутствуют.

Целью исследования явилось научное обоснование эффективности и безопасности применения НЧС в лечении экспериментального лекарственно-устойчивого туберкулёза. В **задачи исследования**

входило: 1) *in vitro* изучить подавляющее действие изониазида с НЧС на лекарственно-устойчивые штаммы МБТ. Оценить подавляющее действие нанокompозита на МЛУ-МБТ с использованием атомно-силового микроскопа; 2) определить минимальные подавляющую и бактерицидную концентрации наночастиц в составе нанокompозита; 3) изучить общетоксические свойства нанокompозита; 4) изучить химиотерапевтическую эффективность нанокompозита «изониазид+НЧС» в лечении экспериментального туберкулёза у животных.

Материал и методы

НЧС получали электрохимическим методом в присутствии стабилизатора с цитратом аммония. Тестирование наночастиц проведено в центральной лаборатории электронной микроскопии Приволжского Федерального округа (г. Ярославль, протокол № 26 от 21.06.2010г.). Размер наночастиц серебра составлял 5-60 нм, концентрация — 120-270 в 1 мкм², размер оболочки стабилизатора — 2-5 нм.

Объём и структура исследования определялись соответствующими нормативными документами по изучению новых фармакологических веществ, действующими на момент исследования [12]. В эксперименте *in vitro* исследования проводились на 750 посевах лекарственно-устойчивых штаммов МБТ, выделенных в клинических условиях от больных туберкулёзом лёгких. Использовались плотные питательные среды Ливенштейна-Йенсена. Лекарственная устойчивость возбудителя тестировалась методом абсолютных концентраций. В изолированном варианте подавляющая активность наночастиц исследовалась на 99 посевах, в составе нанокompозита — на 651 посевах. Тестировались следующие концентрации наночастиц — 5; 25 и 50 мг/л. Оценка результатов исследования подавляющей активности проводилась на основании подсчета количества колоний образующих единиц (КОЕ) МБТ на плотной питательной среде и сравнения контрольных и опытных посевов.

Рост микобактерии оценивался по схеме:

«отсутствие роста» или «000» —

при полном отсутствии роста

«скудный» или «+» —

при росте от единичных до 20 колоний

«умеренный» или «++» —

при росте от 20 до 100 колоний

«обильный» или «+++» —

при росте более 100 колоний

Антибактериальную активность наночастиц серебра оценивали по способности подавлять рост лекарственно устойчивых штаммов микобактерий, которая рассчитывалась по соотношению количе-

ства КОЕ в контрольных и опытных образцах (контроль/опыт):

«+++»/«000»; «++»/«00»; «+»/«0» —

оценивали как полное подавление

«+++»/«+» —

оценивали как значительное подавление

«+++»/«+++»; «++»/«++» —

оценивали как умеренное подавление

«+++»/«+++»; «++»/«+++»; «+»/«+» —

оценивали как отсутствие подавления

В соответствии с рекомендациями по проведению доклинических исследований противотуберкулезной эффективности исследуемых препаратов при полном или значительном подавлении роста МБТ на средах в присутствии исследуемого фармакологического вещества, то есть при росте до 20 колоний, результат оценивали как бактерицидный. При умеренном подавлении роста эффективность действия вещества оценивали как бактериостатический [12]. В отдельном эксперименте определяли минимальную ингибирующую концентрацию и минимальную бактерицидную концентрацию НЧС в составе нанокompозита с изониазидом.

Морфометрические параметры МБТ до и после воздействия исследуемых препаратов изучали с помощью атомно-силового микроскопа Фемто-Скан производства НПП «Центр перспективных технологий» (Москва). Для обработки изображения использовалась программа FemtoScan [17].

Изучение токсикологических свойств наночастиц и нанокompозита проводилось на 83 нелинейных белых мышах и 146 белых крысах в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными приказом Минздрава РФ [9].

Исследования химиотерапевтической активности нанопрепаратов *in vivo* проводилось на 65 белых мышах-самцах имбредной линии BALB/c. Модель экспериментального туберкулёза у мышей создавалась введением возбудителя, полученного от больных резистентным туберкулёзом, в венозный синус глаза животного. Инфицирующая доза для животных составляла 5×10^6 колониеобразующих единиц (КОЕ). Клинический штамм МБТ проявлял устойчивость к изониазиду (1 мкг/мл), рифампицину (40 мкг/мл), стрептомицину (25 мкг/мл). Наблюдаемые группы животных представлены в *табл. 1*. Развитие туберкулёзного процесса у животных, кроме оценки общего состояния, верифицировалось патоморфологическими методами с макроскопическими и микробиологическими исследованиями. Изучаемые препараты начинали вводить животным через 14 дней после заражения.

Изониазид, наночастицы и нанокompозит вводили лабораторным животным внутримышечно ежеднев-

Таблица 1. Группы экспериментальных животных
Table 1. Experimental Animal Groups

№ группы/ Group number	Характеристика, препарат, доза/ Characteristics, a drug, dose	Количество животных/ Number of animals
Контрольные группы/Control groups		
1	Незаражённые/Uninfected	5
2	Без лечения/ Without treatment	10
3	Изониазид 50мг/кг/ Isoniazid 50 mg / kg	10
Опытные группы/Experienced groups		
Наночастицы серебра/ Silver nanoparticles		
4-а	12,5 мкг/кг	5
4-б	25,0 мкг/кг	5
4-в	50,0 мкг/кг	5
4-г	125,0 мкг/кг	5
Изониазид 50мг/кг + Наночастицы серебра/ Isoniazid 50 mg/kg + Silver nanoparticles		
5-а	12,5 мкг/кг	5
5-б	25,0 мкг/кг	5
5-в	50,0 мкг/кг	5
5-г	125,0 мкг/кг	5

но, чередуя конечности. Нанокompозит готовили непосредственно перед применением, смешивая в шприце химиопрепарат и наночастицы в дозах, указанных в табл. 1. Эффективность лечения определяли, сравнивая оценочные критерии в опытных и контрольных группах животных. Изучали динамику следующих показателей: индекс выживаемости, массу тела и коэффициент массы органов-мишеней (лёгкие, печень, селезёнка), индекс поражения паренхиматозных органов, индекс бактериоскопии и высеваемости из поражённых органов (лёгкие, печень, почки, селезёнка). Определяли важнейшие биохими-

ческие параметры животных [11]. Проводилось патоморфологическое исследование органов-мишеней.

При статистической обработке материала рассчитывали среднее значение показателя и величину средней ошибки. Статистическую достоверность показателей оценивали с помощью коэффициента достоверности Стьюдента, рассчитываемого по формуле: $t = \frac{M1 - M2}{\sqrt{m1^2 + m2^2}}$, считая разницу достоверной при вероятности 95% и более ($p < 0,05$). Статистическую обработку проводили с использованием программы Microsoft Excel 2007 и статистической компьютерной программы «Биостатика».

Результаты и обсуждение

ОЦЕНКА ПОДАВЛЯЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА НА МБТ IN VITRO

При исследовании подавление роста микобактерий туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью НЧС в концентрациях 5, 25 и 50 мкг/мл было установлено полное и значительное подавление роста в 35,4% случаев (табл. 2). Умеренное подавление наблюдалось у 26,3% изолятов микобактерий туберкулеза. Полученные результаты исследования свидетельствуют о подавляющей активности наночастиц в отношении МБТ.

Из табл. 2 следует, что наиболее предпочтительной концентрацией наночастиц серебра, демонстрирующей максимальный подавляющий эффект, была концентрация 5 мкг/мл. Полное и значительное подавление роста резистентного возбудителя наблюдалось при концентрации 5 мкг/мл соответственно в 42,4%±13,7% и 36,4%±14,5% случаев. Результативность подавляющего действия других концентраций

Таблица 2. Подавление роста МЛУ-МБТ НЧС в разных концентрациях
Table 2. Growth inhibition of MDR-M. tuberculosis silver nanoparticles at various concentrations

Подавление роста контроль/опыт/ Growth Suppression control/experience	Концентрация наночастиц серебра (мкг/мл)/ The concentration of silver nanoparticles (µg / ml)			
	5	25	50	Всего
Полное/Total «+++»/«000»	14	4	2	20
%	42,4±13,7	12,1±18,8	6,1±23,8	20,2±9,2
Значительное/Significant «+++»/«+»	12	3	0	15
%	36,4±14,5	9,1±20,3	0,0	15,2±9,5
Умеренное/Moderate «+++»/«++»	4	19	3	26
%	12,1±18,8	57,6±11,6	9,1±20,3	26,3±8,8
Отсутствует/Missing «+++»/«++++»	3	7	28	38
%	9,1±20,3	21,2±16,6	84,8±6,9	38,4±7,8
Всего/Total	33	33	33	99
%	100,0	100,0	100,0	100,0

наносеребра была менее выражена (рис. 1). Как следует из данных, представленных на рис. 1, полное и значительное подавление роста (бактерицидное действие) МБТ наблюдалось при концентрации наночастиц 25 мкг/мл соответственно в 12,1±18,8% и 9,1±20,3% случаев, при концентрации 50 мкг/мл в 6,1±23,8% случаев. При концентрации 25 мкг/мл преобладало бактериостатическое действие НЧС, наблюдаемое по умеренному подавлению роста микобактерий в 57,6%±11,6% случаев.

Концентрация раствора с содержанием наночастиц 50 мкг/мл оказалась менее эффективной по бактерицидному и бактериостатическому действию. Отсутствие эффекта наблюдалось в 84,8%±6,9% случаев. Таким образом, полученные в эксперименте in vitro данные позволяют обосновать подавляющее действие НЧС в отношении лекарственно-устойчивых штаммов МБТ. Наиболее эффективной по бактерицидному действию оказалась концентрация наноча-

стиц 5 мкг/мл, которая обеспечила подавление и значительное уменьшение роста МБТ в 78,8% случаев.

В табл. 3 представлены результаты исследований подавляющей активности НЧС различной концентрации в комбинации с химиопрепаратами. Полное и значительное подавление роста МЛУ возбудителя отмечалось соответственно в 145 (22,3±3,4) и 175 (26,9±3,3) наблюдениях из 651 (100%). Максимальная подавляющая активность наблюдалась при концентрации наночастиц 5 мкг/мл. Полное и значительное подавление роста мультирезистентных штаммов возбудителя наблюдалось при данной концентрации в 91,2% случаев. При концентрациях 25 мкг/мл и 50 мкг/мл подавляющий эффект был менее выражен.

Полученные в эксперименте in vitro данные позволяют заключить, что НЧС оказывают подавляющее действие на МБТ в изолированном режиме и потенцируют действие химиопрепаратов по преодолению лекарственной устойчивости возбудителя туберкулёза. Наибольшая результативность подавления роста возбудителя достигнута при совместном применении наночастиц и химиопрепарата, что свидетельствует о возможности восстановления противотуберкулёзной активности препарата. Наиболее оптимальной концентрацией наночастиц, позволяющей достигать максимального подавляющего эффекта на рост лекарственно-устойчивого возбудителя является 5 мкг/мл. Исследованиями установлено, что минимальная подавляющая концентрация НЧС в сочетании с изониазидом в концентрации 1 мкг/мл на МЛУ штаммы МБТ составляет 2,5 мкг/мл. Минимальная бактерицидная концентрация наночастиц при тех же параметрах изониазида составила 5 мкг/мл.

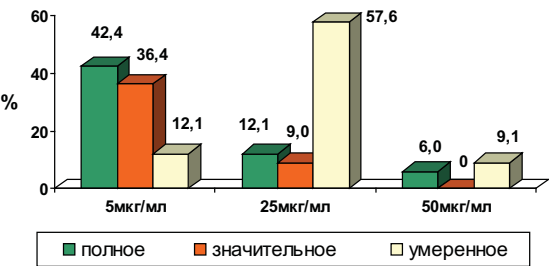


Рисунок 1. Подавление роста МБТ с ЛУ НЧС в разных концентрациях
Figure 1. Growth inhibition of DR-M. tuberculosis silver nanoparticles at various concentrations

Таблица 3. Подавление роста МЛУ-МБТ при разных концентрациях НЧС в комбинации с химиопрепаратами
Table 3. Growth inhibition of MDR-M. tuberculosis silver nanoparticles at various concentrations in combination with chemotherapy

Подавление роста контроль/опыт/ Growth Suppression control/experience	Концентрация НЧС в комбинации химиопрепаратами (мкг/мл)/ Concentration of silver nanoparticles in combination with chemotherapy (µg / ml)			
	5	25	50	Всего
Полное/Total «+++»/«000»	108	33	4	145
%	49,8±4,8	15,2±6,2	1,8±6,7	22,3±3,4
Значительное/Significant «+++»/«+»	90	56	29	175
%	41,5±5,1	25,8±5,8	13,4±6,4	26,9±3,3
Умеренное/Moderate «+++»/«++»	6	89	75	170
%	2,8±7,3	41,0±5,2	34,6±5,4	26,1±3,3
Отсутствует/Missing «+++»/«+++»	13	39	109	161
%	6,0±6,8	18,0±6,1	50,2±4,7	24,7±3,4
Всего/Total	217	217	217	651
%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НЧС

Одним из главных условий применения исследуемого агента в качестве химиотерапевтического средства является определение параметров его безопасного использования. Известно, что токсичность нанообъектов может быть выше, чем их аналогов в макроформе. Это связано с повышенными физико-химическими свойствами наночастиц, позволяющими им проникать через биологические барьеры и взаимодействовать с клеточными структурами, включая хромосомный аппарат [24]. Наряду с оценкой общей токсичности НЧС определялась возможность их влияния на токсичность изониазида, входящего в состав нанокompозита. Результаты изучения острой, субхронической и хронической токсичности показали, что в изучаемых дозах изолированные наночастицы не оказывают влияния на основные биометрические, лабораторные и функциональные параметры животных. Результаты гистологического исследования органов-мишеней также не выявили структурных, воспалительных и дистрофических изменений (рис. 2,3).

При макроскопической оценке внутренних органов животных контрольной группы и крыс, получавших нанокompозит на протяжении 7 месяцев, во время вскрытия не было выявлено каких-либо особенностей. Важно отметить, что НЧС в изучаемых дозах не оказали влияния на известные токсикологические показатели изониазида. При внутрибрюшинном введении нанокompозита ЛД₅₀ для мышей составила 200 мг/кг по изониазиду, для крыс — 300 мг/кг, при внутривенном — 200 мг/кг для обоих видов животных, что согласуется с данными литературы [4]. В ходе токсикологического эксперимента получены результаты, позволяющие предположить лимфостимулирующее и гемореологическое действие наночастиц серебра, что может иметь существенное патогенетическое значение в терапии туберкулеза.

Для оценки морфометрических изменений МБТ, происходящих под влиянием нанокompозита были проведены исследования возбудителя с использованием атомно-силового микроскопа. Было изучено 25 образцов МЛУ-МБТ, в том числе — 5 образцов подвергались воздействию изониазида в концентрации 1 мкг/мл, 10 образцов — НЧС в концентрации 10 мкг/мл и 10 образцов — нанокompозитом в концентрациях: по изониазиду — 1 мкг/мл, по наночастицам — 5 мкг/мл.

На рис. 4 показана МБТ после 24 часовой экспозиции с изониазидом в концентрации 1 мкг/мл. Возбудитель имеет вытянутую форму в виде палочки с размерами: длина — 2,5–3 мкм; ширина — 0,5 мкм. Отсутствие видимых изменений морфологии возбудителя свидетельствует об устойчивости к химиопрепарату. М. tuberculosis, подвергнутая 24 часовой экспозиции нанокompозитом в составе изониазида

(1 мкг/мл) и НЧС (5 мкг/мл), представлена на рис. 5. На снимке визуализируется продольное вдавление бактериальной стенки, что отражает снижение внутреннего упругого напряжения клетки с нарушением исходных параметров МБТ. При экспозиции МБТ в растворе изолированных наночастиц серебра в концентрации 5 мкг/мл мы не выявили существенных морфометрических изменений возбудителя.

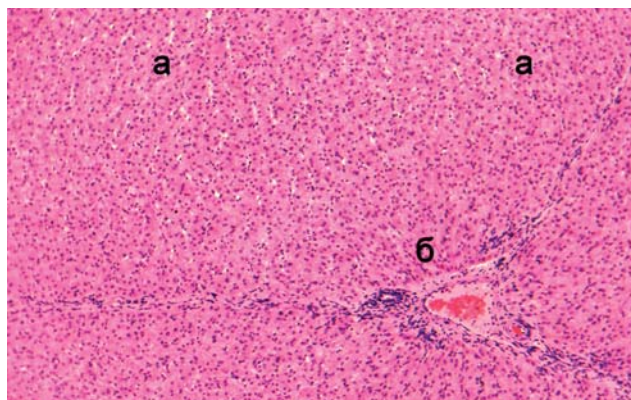


Рисунок 2. Печень крысы (возраст 9 мес.) через 7 месяцев после заправки нанокompозитом. Пластинки гепатоцитов (а), печёночные дольки и триады (б) — без признаков патологии. Окраска гематоксилин-эозином, ув. × 400 (об.40, к.10).

Figure 2. Rat liver (age 9 months) 7 months after seeding nanocomposite. Plates hepatocytes (a) and hepatic lobules triad (b) — no signs of pathology. Stained with hematoxylin-eosin, enlargement × 400.

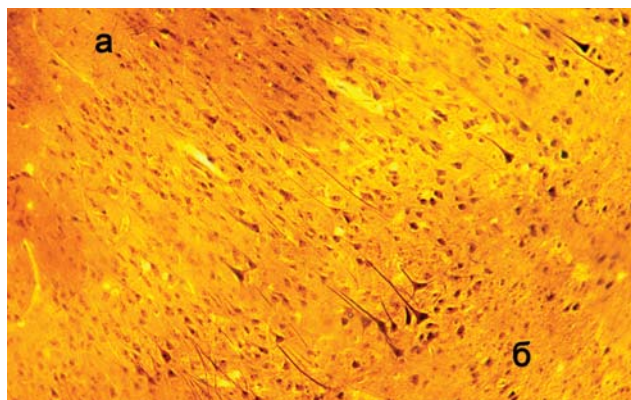


Рисунок 3. Кора головного мозга белой крысы (возраст 9 мес.) через 7 месяцев после заправки нанокompозитом: а — серое вещество, б — белое вещество. В сером веществе цито- и миеоархитектоника не нарушены. Полнокровия кровеносных сосудов не выявлено. Импрегнация азотнокислым серебром, ув. ×400 (об.40, ок.10).

Figure 3. The cerebral cortex of white rats (age 9 months.) 7 months after seeding nanocomposite: a — the gray matter, b — a white substance. The gray matter of the cyto- and myeloarhitektonika not broken. Bloodstroke vessels have been identified. Impregnated with silver nitrate, enlargement × 400.

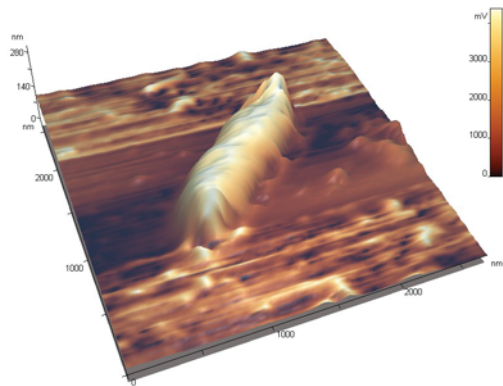


Рисунок 4. Атомно-силовая микроскопия МЛУ-МБТ после 24-часовой экспозиции с изониазидом 1мкг/мл
Figure 4. Atomic force mikroskopiya MDR-M. tuberculosis after 24-hour exposure with isoniazid 1mcg/ml

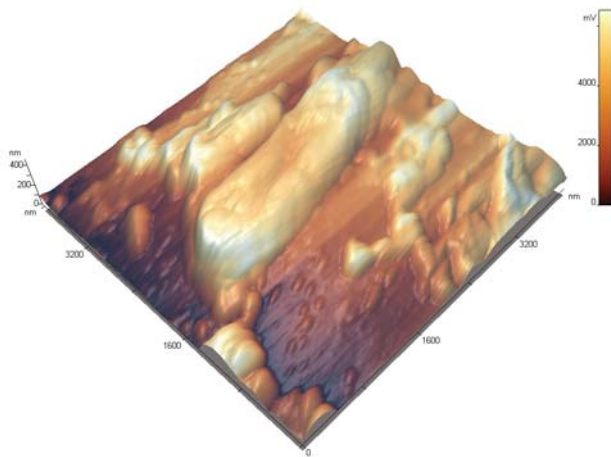


Рисунок 5. МЛУ-МБТ после 24 часовой экспозиции в изониазиде 1мкг/мл с НЧС в концентрации 5 мкг/мл
Figure 5. MDR-M.tuberculosis after 24 hour exposure to isoniazid 1mcg/ml with silver nanoparticles 5 mcg/ml

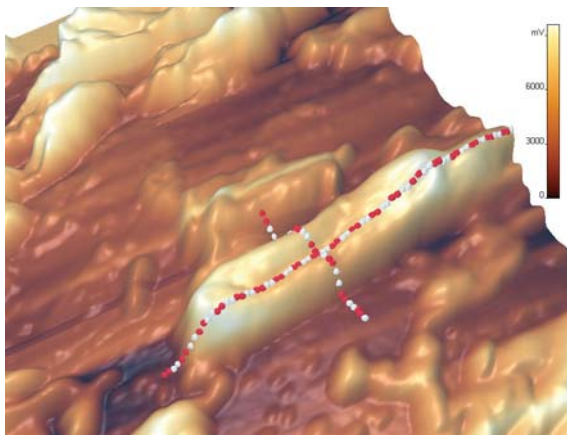


Рисунок 6. Профиль повреждённой нанокompозитом МЛУ МБТ
Figure 6. Cross-section damaged nanocomposite MDR-M.tuberculosis

Таким образом, по данным атомно-силовой микроскопии, воздействие НЧС в сочетании с изониазидом на МЛУ-МБТ сопровождается изменением морфометрических параметров возбудителя с формированием М-образного поперечного профиля МБТ (рис. 6). Полученные при атомно-силовой микроскопии данные могут свидетельствовать о синергидном действии наночастиц и химиопрепарата по преодолению лекарственной устойчивости возбудителя.

ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА

Выживаемость животных в эксперименте in vivo является интегральным критерием эффективности лечения. Выживаемость в экспериментальных группах фиксировали на момент 100% гибели группы не леченых животных (табл. 4). Как показали исследования, наиболее высокий индекс выживаемости (90%) наблюдался при использовании в лечении комбинации наночастиц с изониазидом. При этом проявился дозозависимый характер потенцирующего действия наночастиц на химиопрепарат. Максимальная активность нанокompозита со 100% выживаемостью животных отмечалась при дозах наночастиц в составе препарата 12,5 мкг/кг и 25 мкг/кг.

Применение наночастиц серебра в изолированном режиме обеспечило выживание к концу эксперимента 7 животных из 20 (35%). В этой группе мышей также отмечалась наибольшая эффективность при дозах наносеребра 12,5 мкг/кг и 25 мкг/кг. При лечении изониазидом в монорежиме в дозе 50мг/кг выжили 4 особи из 10 (индекс выживаемости 40%). Таким образом, максимальная выживаемость наблюдалась у животных, в лечении которых использовался нанокompозит с содержанием наночастиц серебра в дозах 12,5 мкг/кг и 25 мкг/кг.

Важным критерием, отражающим эффективность лечения, является показатель массы тела животных. Полученные в ходе исследования результаты динамики массы тела экспериментальных мышей представлены в диаграмме на рис. 7.

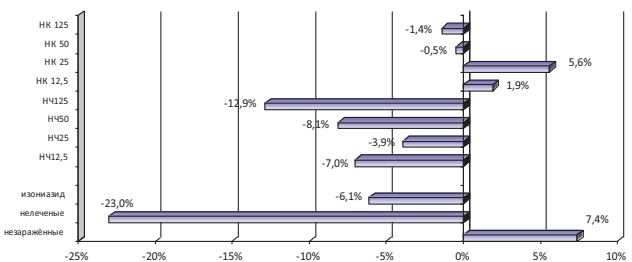


Рисунок 7. Диаграмма изменения массы тела мышей к исходной массе
Figure 7. Figure mice body weight changes to the stock

Как видно из диаграммы, положительную динамику массы к окончанию эксперимента имели животные в трёх группах — незараженные (+7,4%) и леченые нанокомпозитом с содержанием наночастиц в дозах 12,5 мкг/кг (+1,9%) и 25 мкг/кг (+5,6%). При лечении изониазидом наблюдалась отрицательная динамика массы тела к исходной (-6,1%). Таким образом, по критерию динамики массы тела максимальная эффективность лечения зафиксирована при использовании изониазида в комбинации с НЧС в дозе 25 мкг/кг — +5,6% ($p<0,05$).

Достаточно информативным критерием эффективности лечения является коэффициент массы органа-мишени, рассчитываемый как отношение массы органа к массе тела. На фоне нарастания воспалитель-

ных изменений в органе его масса увеличивается, а преобладание катаболических процессов в организме сопровождается снижением массы тела. Следовательно, при прогрессировании заболевания, коэффициент массы органа увеличивается, и наоборот, при эффективном лечении — снижается. Коэффициент массы лёгких отражает распространённость специфического поражения лёгочной ткани, селезёнки — тяжесть течения инфекции и степень генерализации процесса, коэффициент массы печени свидетельствует о степени интоксикации животного.

Результаты биометрических исследований, представленные в табл. 5, статистически достоверно подтверждают приоритет нанокомпозита по эффективности лечения экспериментального туберкулёза.

Таблица 4. Выживаемость экспериментальных животных
Table 4. The survival of experimental animals

№ группы/ Group number	Кол-во мышей/ Number of mice	Погибло животных в ходе эксперимента/ Animals died during the experiment							Всего погибло/ Total deaths	Всего выжили/ Total survived	Индекс Выживаемости/ Survival index
		Сроки после начала лечения/ Terms after the beginning of treatment									
		10 дней 10 days	20 дней	25 дней	30 дней	35 дней	40 дней	45 дней			
Контрольные группы/Control groups											
1	5	---	---	---	---	---	---	---	0	5	100%
2	10	---	---	---	2	6	1	1	10	0	0%
3	10	---	---	---	---	3	3		6	4	40%
Заражённые, леченые наночастицами серебра/Infected animals treated with silver nanoparticles											
4-а	5	---	---	---	1	1	1	---	3	2	40%
4-б	5	---	---	---	---	---	2	---	2	3	60%
4-в	5	---	---	---	2	1	---	---	3	2	40%
4-г	5	---	---	---	1	3	1	---	5	0	0%
Всего:	20	---	---	---	4	5	4	---	13	7	35%
Заражённые, леченые наночастицами серебра и изониазидом/Infected animals treated with silver nanoparticles + Isoniazid											
5-а	5	---	---	---	---	---	---	---	0	5	100%
5-б	5	---	---	---	---	---	---	---	0	5	100%
5-в	5	---	---	---	---	---	---	1	1	4	80%
5-г	5	---	---	---	---	---	1	---	1	4	80%
Всего:	20	---	---	---	---	---	1	1	2	18	90%

Таблица 5. Итоговые результаты биометрических исследований
Table 5. Summary of biometric research

№ гр./ Group number	Условия опыта/ Terms of Experience	Индекс Поражения/ Index of defeat	Коэффициент массы лёгких/ Coefficient of mass of the lungs	Коэффициент массы селезенки/ Coefficient of mass of the spleen	Коэффициент массы печени/ Coefficient of liver mass
1	Без лечения/Without treatment	2,7±0,67	6,11±0,65	4,04±0,35	10,03±0,66
2	Изониазид/Isoniazid 50 мг/кг	2,0±0,82	4,36±0,45 P1-2 <0,05	2,68±0,41 P1-2 <0,05	7,22±0,42 P1-2 <0,05
3	Наночастицы Серебра/ Silver nanoparticles	1,95±0,69 P1-3 <0,05	5,0±0,79 P1-3 <0,05	3,03±0,28 P1-3 <0,05	7,62±0,47 P1-3 <0,05
4	Нанокомпозит/ Nanocomposite	0,6±0,68 P1-4 <0,001 P2-4 <0,001 P3-4 <0,001	2,71±0,24 P1-4 <0,001 P2-4 <0,001 P3-4 <0,001	2,2±0,19 P1-4 <0,001 P3-4 <0,05	6,61±0,33 P1-4 <0,001 P3-4 <0,05

Таким образом, эффективность применения нанокомпозита в лечении экспериментального туберкулёза отражается в ограничении распространённости специфического поражения лёгких, уменьшении тяжести и степени генерализации инфекции, а также степени интоксикации.

На *рис. 8* представлены результаты высеваемости культуры *M.tuberculosis* из органов экспериментальных животных. Наименьшая высеваемость из лёгочной ткани наблюдалась в группе мышей,

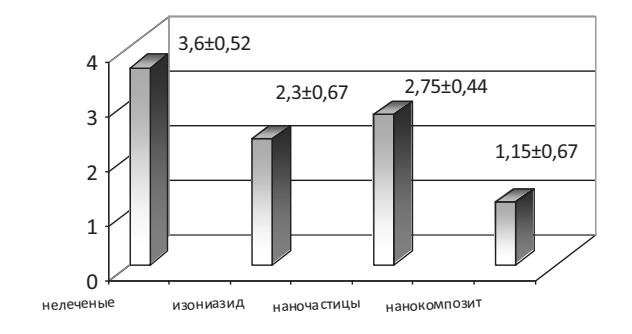


Рисунок 8. Диаграмма индексов высеваемости МБТ из лёгочной ткани животных при разных режимах лечения (ус. ед.)
Figure 8. Chart indexes inoculation *M.tuberculosis* of lung tissue of animals with different treatment regimens (us.ed)

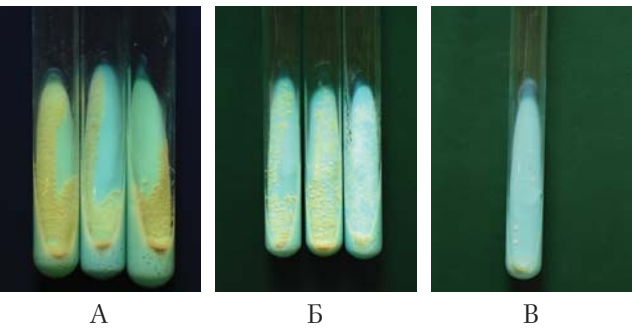


Рисунок 9. Высеваемость из лёгочной ткани животных А – нелеченые, Б – лечение изониазидом, В – лечение нанокомпозитом
Figure 9. Inoculation of lung tissue of animals А – untreated, В – treated with isoniazid, В – treated nanocomposite

получавших лечение НЧС в сочетании с изониазидом. Индекс высеваемости в этой группе составил $1,15\pm0,67$ ус.ед. против $3,6\pm0,52$ у не леченых животных ($p<0,001$), $2,30\pm0,67$ — получавших изониазид ($p<0,05$) и $2,75\pm0,44$ — при лечении НЧС в изолированном режиме ($p<0,05$).

Таким образом, эффективность применения нанокомпозита в лечении экспериментального туберкулёза по индексу высеваемости из лёгочной ткани превосходила результаты применения изолированного изониазида, в два раза, изолированных наночастиц — в 2,4 раза. На *рис. 9* представлены результаты высеваемости из лёгочной ткани животных при различных режимах лечения.

Результаты высеваемости МБТ из экстраторакальных органов представлены в *табл. 6*. Как следует из *табл. 6*, индекс высеваемости из органов-мишеней при использовании нанокомпозита имел наименьшие значения, что свидетельствует о большей эффективности лечения. При этом разница показателей, полученных при лечении нанокомпозитом имела статистическую достоверность в сравнении с результатами при других режимах лечения ($p<0,05$).

Одним из основных объективных критериев эффективности лечения является патоморфологическая оценка поражённых органов, в первую очередь — лёгочной ткани. В *табл. 7* даётся оценка характера и распространённости специфических изменений в лёгочной ткани у животных разных экспериментальных групп по итогам лечения. Проведённый анализ результатов, представленных в *табл. 7* позволяет заключить, что гистологическая картина лёгких при использовании в лечении нанокомпозита была наиболее предпочтительной.

На *рис. 10* представлены результаты гистологического исследования лёгких животных при разных режимах лечения. У животных, не получавших лечения (А, 2 гр.), в лёгочной ткани определялось значительное количество инфильтративных изменений. Сливной характер инфильтрации наблюдался у 9 (90%) животных (*табл. 7*). У всех мышей отмечалось выраженное снижение воздушности лёгочной ткани. В альвеолах определялись явления серозной и фибринозной экссудации. В периваскулярной

Таблица 6. Результаты высеваемости возбудителя из органов-мишеней
Table 6. Results of the pathogen inoculation of target organs

№ гр./ Group number	Условия опыта/ Terms of Experience	Высеваемость (ус. ед.)/Detection rate		
		Печень/Liver	Почки/Kidneys	Селезёнка/Spleen
1	Без лечения//Without treatment	2,6±0,97	2,7±0,67	0,9±0,74
2	Изониазид/ Isoniazid	1,7±0,82	1,2±0,92	0,6±0,70
3	Наночастицы/ Silver nanoparticles	2,0±0,73	1,25±0,55	0,65±0,49
4	Нанокомпозит/ Nanocomposite	0,55±0,51	0,2±0,41	0,15±0,37

Таблица 7. Характер и распространённость специфического поражения лёгочной ткани
Table 7. The nature and prevalence of specific destruction of lung tissue

№ Группы/ Group number	Сливной характер инфильтрации/ Confluent character of infiltration	Очаговый характер инфильтрации/ Focal character of infiltration	Выраженное снижение воздушности/ Pronounced decrease in airiness	Множественные Гранулёмы/ Multiple granulomas	Отдельные гранулёмы/ Individual granulomas
1	Норма/Norm	Норма/Norm	Норма/Norm	Норма/Norm	Норма/Norm
2	9	1	10	---	---
3	6	4	6	---	3
4	12	8	15	---	6
5	4	16	6	9	7

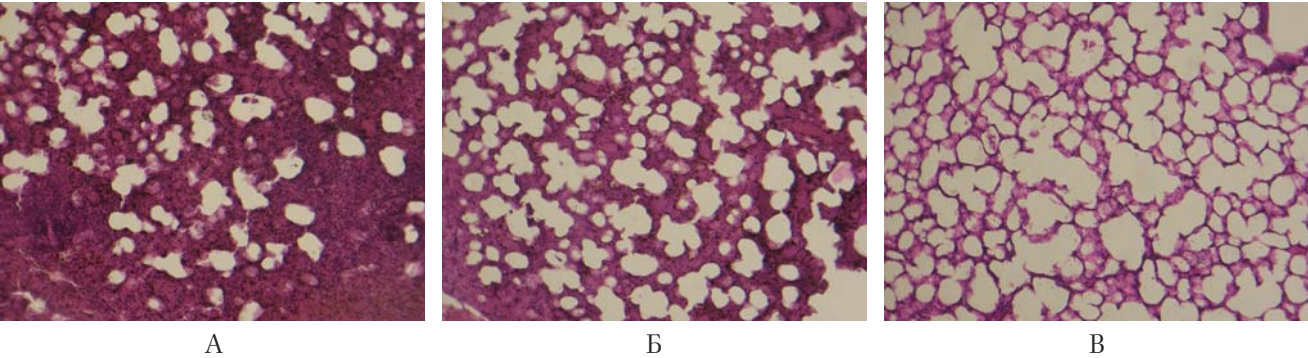


Рисунок 10. Патоморфологическая картина лёгочной ткани мышей, не получавших лечения (А), при лечении изониазидом (Б), при лечении нанокompозитом (В).
Figure 10. Pathological pattern of lung tissue of mice that did not receive treatment (A) with isoniazid treatment (B) in the treatment of nanocomposite (B).

Таблица 8. Клеточный состав инфильтратов и гранулём
Table 8. The cellular composition infiltrates and granulomas

Группа/ Group	Единичные нейтрофилы/ Single neutrophils	Скопления нейтрофилов/ Accumulations of Neutrophil	Скопления эпителиоидных клеток/ Accumulations of Epithelioid cells	Лимфоидные гранулёмы/ Lymphoid granulomas	Эпителиоидные гранулёмы/ Epithelioid granulomas
1	Норма/Norm	Норма/Norm	Норма/Norm	Норма/Norm	Норма/Norm
2	1	9	4	---	---
3	6	4	6	2	1
4	14	6	8	4	2
5	2	---	2	5	11

зоне фиксировались крупные лимфогистиоцитарные инфильтраты. В тоже время, перибронхиальные отделы были свободны от лимфогистиоцитарных скоплений. В составе инфильтратов наблюдались лимфоциты, эпителиоидные клетки, крупные макрофаги (клетки типа Пирогова-Лангханса), нейтрофильные гранулоциты.

В подавляющем большинстве случаев (у 9 животных из 10) отмечались выраженные скопления нейтрофильных лейкоцитов с формированием детрита и участков казеозного некроза (табл. 8). Наличие нейтрофильных гранулоцитов свидетельствовало о превалировании альтеративных воспалительных изменений с прогрессированием специфического туберкулёзного процесса.

Использование в лечении изониазида (Б, 3 гр.) способствовало некоторому уменьшению распространённости специфического воспаления. Зоны инфильтративных изменений имели тенденцию к фрагментации и располагались отдельными очагами, расположенными чаще периваскулярно и перибронхиально. Сливные инфильтративные изменения наблюдались в этой группе у 6 мышей (60%), у 4 (40%) животных инфильтрация имела очаговый характер с относительно чёткими границами, при этом лимфоциты располагались вокруг единичных эпителиоидных клеток или их скоплений. Таким образом, намечалось формирование лимфоидно-клеточных и эпителиоидно — клеточных гранулём. Лимфоидные гранулёмы отмечены у 2 животных (20%), эпителиоидные — у 1 (10%) (табл. 8). В зонах

специфической инфильтрации альвеолы и межальвеолярные перегородки были инфильтрированы лимфоцитами, клетками Пирогова — Лангханса, эпителиоидными клетками и их скоплениями. Таким образом, несмотря на лекарственную устойчивость возбудителя, использование изониазида в лечении экспериментальных животных данной группы способствовало некоторому снижению интенсивности воспалительных изменений.

В 5 опытной группе (рис. 10 В) применение нанокompозита способствовало уменьшению распространённости специфических воспалительных изменений в лёгочной ткани животных. Выраженное снижение воздушности лёгочной ткани отмечалось у 6 животных (30%). Сливные инфильтративные изменения зафиксированы у 1 мыши (5%), у 7 животных инфильтрация носила крупно- и среднеочаговый характер, у 12 — мелкоочаговый. В 9 случаях наблюдались множественные гранулёмы, у 7 животных — отдельные гранулёмы (табл. 7). Нейтрофильные гранулоциты у животных этой группы в гистологических препаратах не встречались. В гранулёмах в значительном количестве наблюдались макрофагально-эпителиоидные элементы, клетки типа Пирогова-Лангханса. Эпителиоидные гранулёмы при лечении наблюдались у 11 животных (55%), лимфоидные — у 5 (25%) (табл. 8). Преобладание эпителиоидных клеток, многоядерных гигантских клеток Пирогова-Лангханса отражает преимущественно продуктивный тип тканевой реакции и свидетельствует о положительной динамике течения воспалительного процесса. Таким образом, результаты гистологического исследования подтверждают приоритет использования в лечении резистентного туберкулёза НЧС в комбинации с изониазидом.

Выводы

1. При изучении *in vitro* подавляющей активности НЧС в комбинации с изониазидом, к которому имелась лекарственная устойчивость МБТ, было установлено, что полное и значительное подавление роста возбудителя отмечалось в 49,2% наблюдений. Установлено, что при концентрации наночастиц 5 мкг/мл бактерицидное действие достигало в 91,3%. По данным атомно-силовой микроскопии экспозиция резистентной МБТ в растворе НЧС с изониазидом приводит к деформации клеточной стенки, что может свидетельствовать о потенцировании химиопрепарата наночастицами по преодолению лекарственной устойчивости возбудителя.

2. Как показали исследования, минимальная подавляющая концентрация НЧС в сочетании с изониазидом в концентрации 1 мкг/мл на мультирезистентные штаммы возбудителя туберкулёза составляет 2,5 мкг/мл, а минимальная бактерицидная — 5 мкг/мл.

3. Результаты изучения острой, субхронической и хронической токсичности показали, что в изучаемых дозах изолированные НЧС не оказывают влияния на основные биометрические, лабораторные и функциональные параметры животных, а также, не повышают токсикологические параметры изониазида.

4. Исследование эффективности применения нанокompозита в лечении экспериментального лекарственно-устойчивого туберкулёза по результатам всех изучаемых критериев доказывает потенцирующее действие наночастиц на изониазид по преодолению лекарственной устойчивости возбудителя. Полученные результаты показывают, что оптимальная дозировка наночастиц в составе композита составляет 25 мкг/кг массы животного. Результаты патоморфологического исследования подчеркивают приоритет в лечении экспериментального туберкулёза нанокompозита.

Конфликт интересов/Conflict of interests

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

Список литературы / References:

- Захаров А.В., Кибрик Б.С., Павлов А.В. Эффективность лечения экспериментального туберкулёза с использованием наночастиц серебра. Туберкулёз и болезни лёгких. 2011; 4: 151-152.
Zakharov A.V., Kibrik B.S., Pavlov A.V. The effectiveness of treatment of experimental tuberculosis with silver nanoparticles. Tuberculosis and lung diseases. 2011; 4: 151-152 [in Russian].
- Кибрик Б.С., Павлов А.В., Захаров А.В. и др. Экспериментальное обоснование преодоления резистентности возбудителя туберкулёза нанокompозитом изониазида и наночастиц серебра. Экспер. и клинич. Фармакология. 2011; 74(4): 24-26.
Kibrik B.S., Pavlov A.V., Zakharov A.V. et al. Experimental substantiation of overcoming the resistance of the pathogen of tuberculosis nanocomposite of isoniazid and silver nanoparticles. Exper. and clinical. Pharmacology. 2011; 74(4): 24-26 [in Russian].
- Кибрик Б.С., Павлов А.В., Захаров А.В. и др. Новые подходы к лечению больных туберкулёзом с лекарственной устойчивостью возбудителя с использованием наночастиц серебра. Туберкулёз и болезни лёгких. 2011; 11: 37-41.
Kibrik B.S., Pavlov A.V., Zakharov A.V. et al. New approaches to the treatment of TB patients with drug-resistant with the use of silver nanoparticles. Tuberculosis and lung diseases. 2011; 11: 37-41 [in Russian].
- Кибрик Б.С., Павлов А.В., Захаров А.В. и др. Токсикологическая оценка нанокompозита для лечения лекарственно-устойчивого туберкулёза. Токсикологический вестник. 2012; 3: 28-33.
Kibrik B.S., Pavlov A.V., Zakharov A.V. et al. Toxicological evaluation of nanocomposite for the treatment of drug-resistant tuberculosis. Poison Gazette. 2012; 3: 28-33 [in Russian].
- Малафеева Э.В., Хохлов А.А., Хохлов А.Л. и др. Антимикробная и токсикологическая характеристика антибактериальной мази с наночастицами серебра. Ремедиум. 2011; 4: 96-97.

- Malafeeva E.V., Khokhlov A.A., Khokhlov A.L. et al. Antimicrobial and toxicological characterization of antibiotic ointment with silver nanoparticles. *Remedium*. 2011; 4: 96-97 [in Russian].
6. Муха Ю.П., Еременко А.М., Смирнова Н.П. и др. Антимикробная активность стабильных наночастиц серебра заданного размера. *Прикладная биохимия и микробиология*. 2013; 49(2): 215. Mucha J.P., Eremenko A.M., Smirnova N.P. et al. Antimicrobial activity of stable nanoparticles of a given size silver. *Applied Biochemistry and Microbiology*. 2013; 49(2): 215 [in Russian].
 7. Габбасова Л.А., Касаева Т.Ч., Стерликов С.А. и др. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулёзной работы в 2014-2015 г.г. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2016. 89 с. Gabbasova L.A., Kasaeva T.Ch., Sterlikov S.A. et al. Industry and economic indicators of TB work in 2014-2015. *Analytical review of key indicators and statistical material*. M.: RIO FPHI, 2016. 89 p. [in Russian].
 8. Пантелеев А.М. Туберкулёз с лекарственной устойчивостью МБТ у больных ВИЧ-инфекцией. В сб. Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулёзной службы в российской Федерации: Матер. 1-го Конгр. Ассоциации «Национальная ассоциация фтизиатров», СПб. 2012. 281 с. Panteleev A.M. Tuberculosis drug resistance in patients with the HIV. In Proc. Actual problems and prospects of development of TB services in the Russian Federation: Mater. 1st Congreve. Association "National Association of TB specialists", St. Petersburg. 2012. 281 p. [in Russian].
 9. Правила лабораторной практики в Российской Федерации. Приказ МЗ РФ от 19.06.2003г., № 267. Terms of laboratory practices in the Russian Federation. Russian Ministry of Health Order from 19.06.2003, № 267 [in Russian].
 10. Радциг М.А. Взаимодействие клеток бактерий с соединениями серебра и золота: влияние на рост, образование биоплёнок, механизмы действия, биогенез наночастиц. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. 24 с. Radtsig M.A. Interaction of bacterial cells with silver compounds and gold: the impact on growth, biofilm formation, mechanisms of action, biogenesis nanoparticles. Author. Dis. ... Cand. honey. Sciences. M., 2013. 24 p. [in Russian].
 11. Рахманин Ю.А., Хрипач Л.В., Михайлова Р.И. и др. Сравнительный анализ влияния нано- и ионной форм серебра на биохимические показатели лабораторных животных. Гигиена и санитария. 2014; 1: 45-50. Rahmanin Y.A., Khripatch L.V., Mikhailova R.I. et al. Comparative analysis of the effect of nano silver and ionic forms of biochemical indicators of laboratory animals. *Health and Sanitation*. 2014; 1: 45-50 [in Russian].
 12. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ — 2-е изд., перераб. и доп. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005: 41-53, 571-581. Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances " - 2 nd ed., Revised. and ext. M.: JSC «Publishing house» Medicine, 2005: 41-53, 571-581 [in Russian].
 13. Савин Е.И., Субботина Т.И., Хадарцев А.А. и др. Экспериментальное исследование антибактериальной активности наночастиц серебра на модели перитонита и менингоэнцефалита in vivo // Вестник новых медицинских технологий (Электронный журнал). 2014; 1: 1-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4793.pdf>
 - Savin E.I., Subbotina T.I., Khadartsev A.A. et al. Experimental study of the antibacterial activity of silver nanoparticles on the model of peritonitis and meningoencephalitis in vivo. *Herald of new medical technologies (electronic magazine)*. 2014; 1: 1-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4793.pdf> [in Russian].
 14. Сердюк А.М., Михиенкова А.И. Наночастицы серебра: характеристика и стабильность антимикробного действия композиции на основе высокодисперсного кремнезема. *Environment&Health*. 2011; 3: 8-11. Serdyuk A.M., Mihienkova A.I. Silver Nanoparticles: characterization and stability of the antimicrobial action of a composition based on highly dispersed silica. *Environment & Health*. 2011; 3: 8-11 [in Russian].
 15. Хохлов А.Л., Крейцберг Г.Н., Завойстый И.В. и др. Исследование антибактериальной эффективности коллоидных растворов наночастиц серебра. *Новости здравоохранения*. 2007; 2: 55-59. Khokhlov A.L., Kreuzberg G.N., Zavoysty I.V. et al. The study of antibacterial efficiency of silver nanoparticles colloidal solutions. *Health News*. 2007; 2: 55-59 [in Russian].
 16. Шульгина Т.А., Норкин И.А., Пучиньян Д.М. Изучение антибактериальной активности водных дисперсий наночастиц серебра и меди. *Вест. новых мед. технологий*. 2012; XIX(4): 131-132. Shulgina T.A., Norkin I.A., Puchinyan D.M. Study of aqueous dispersions of antimicrobial activity of silver and copper nanoparticles. *Fed. new medical. Technologies*. 2012; XIX(4): 131-132 [in Russian].
 17. Яминский И.В. Взгляд в микромир: от атомов и молекул — до живых клеток. М., Наука, 2006. 106 с. Yaminsky I.V. Look into microworld: from atoms and molecules — to living cells. *Nauka*, 2006. 106 p. [in Russian].
 18. Amin M. Green Synthesis of Silver Nanoparticles: Structural Features and In vivo and In vitro therapeutic effects against *Helicobacter pylori* Induced Gastritis. *Bioinorganic Chemistry and Applications*. 2014; 2014: 1-11.
 19. Bahador A., Esmaili D., Khaledi A. et al. An in vitro assessment of the antibacterial properties of nanosilver Iranian MTA against *Porphyromonas gingivalis*. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2013; 10(5): 65-71.
 20. Niakan S., Niakan M., Hesarak S. et al. Comparison of the Antibacterial Effects of Nanosilver With 18 Antibiotics on Multidrug Resistance Clinical Isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Jundishapur Journal of Microbiology*. 2013; 6(5): 1-5.
 21. Radzig M.A., Nadochenko V.A., Koksharova O.A. et al. Antibacterial effects of silver nanoparticles on gram-negative bacterial: Influence on the growth and biofilms formation, mechanisms of action. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2013; 102: 300-306.
 22. Radzig M.A., Khmel I.A. Effect of silver nanoparticles on growth and biofilm formation of Gram-negative bacterial, mechanisms of action. III International Conference on Antimicrobial Research (ICAR2012). Lisbon, Portugal, 21-23 november 2012.
 23. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. Geneva, 2015. //WHO/HTM/TB/2015.22.
 24. Zhao J., Castranova V. Toxicology of nanomaterials used in nanomedicine. *J. Toxicol. Environ Health B. Grit. Rev.*, 2011; 14: 593-632.

A

Статья получена/Article received 06.12.2016 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
13.03.2017 г.

С.А. Помосов*, Н.И. Максимов

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России»,
кафедра госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП,
Ижевск, Россия

ВЛИЯНИЕ ИНТЕРВАЛЬНЫХ НОРМОБАРИЧЕСКИХ ГИПОКСИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПСИХОВЕГЕТАТИВНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

S.A. Pomosov*, N.I. Maximov

Izhevsk state medical Academy of Minzdrav of Russia, Department of hospital therapy with courses of cardiology
and functional diagnostics FPC and PP, Izhevsk, Russia

THE EFFECT OF INTERVAL NORMOBARIC HYPOXIC TRAINING ON QUALITY OF LIFE AND PSYCHO-VEGETATIVE STATUS OF PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION WITH METABOLIC SYNDROME

Резюме

Цель: уточнить динамику качества жизни и психовегетативного профиля пациентов, страдающих гипертонической болезнью в сочетании с метаболическим синдромом, при использовании интервальных нормобарических гипоксических тренировок. **Материалы и методы:** обследовано 104 пациента с гипертонической болезнью I — III стадии, 1 — 3 степени на фоне метаболического синдрома, средний возраст 48,29±2,23 лет. Группа наблюдения (54 пациента) получали курс интервальных нормобарических гипоксических тренировок на фоне фармако- и диетотерапии. Группа сравнения (50 пациентов) получала медикаментозное лечение и диетотерапию. Качество жизни оценивали по опроснику SF-36 (русскоязычная версия), психологический статус — по шкале депрессий CESD, вегетативные нарушения — по «Вопроснику для выявления признаков вегетативных изменений Вейна». Исследуемые параметры определялись исходно, через 1 и 6 месяцев от начала терапии. **Результаты:** Динамическое наблюдение за обследованными выявило положительные изменения в клинической картине заболевания в обеих группах в виде нормализации артериального давления, уменьшения индекса массы тела, более выраженные у больных группы наблюдения. Применение курсовых интервальных нормобарических гипоксических тренировок обеспечило достоверно более раннюю и выраженную динамику качества жизни, уменьшение выраженности депрессивных и вегетативных нарушений у обследованных пациентов. **Заключение:** Проведение курса интервальной нормобарической гипоксической тренировки у пациентов гипертонической болезнью с метаболическим синдромом на фоне медикаментозного лечения обеспечивает положительную динамику качества жизни, психологических и вегетативных показателей, превышающую по эффективности изолированную фармакотерапию. Оценка данных показателей может служить дополнительным критерием при оценке терапевтического действия антигипертензивного лечения.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, метаболический синдром, интервальные нормобарические гипоксические тренировки, качество жизни

Для цитирования: Помосов С.А., Максимов Н.И. ВЛИЯНИЕ ИНТЕРВАЛЬНЫХ НОРМОБАРИЧЕСКИХ ГИПОКСИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПСИХОВЕГЕТАТИВНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ. Архивъ внутренней медицины. 2017; 7(3): 200-204. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-200-204

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

Abstract

Objective: to clarify the dynamics of quality of life and psycho-autonomic profile of patients with hypertension in combination with metabolic syndrome, with the use of interval normobaric hypoxic training. **Materials and methods:** examined 104 patients with essential hypertension stage I — III, 1 — 3 degrees on the background of metabolic syndrome, the average age $48,29 \pm 2.23$ years. The observation group (54 patients) received a course of interval normobaric hypoxic training on the background of pharmac- and diet therapy. The comparison group (50 patients) received drug therapy and diet therapy. Quality of life was assessed by SF-36 questionnaire (Russian version), psychological status scale CESD depression, vegetative disorders — according to the "Questionnaire to identify signs of vegetative changes Wayne". The studied parameters were determined at baseline, after 1 and 6 months from initiation of therapy. **Results:** the dynamic monitoring of the surveyed showed positive changes in the clinical picture of the disease in both groups in the normalization of blood pressure, reduction of body mass index, more pronounced in patients of the observation group. The application course of interval normobaric hypoxic training provided significantly earlier and more pronounced dynamics of quality of life, reducing the severity of depressive and vegetative disorders in patients. **Conclusion:** the course of interval normobaric hypoxic training in patients with essential hypertension and metabolic syndrome on the background of drug treatment provides the positive dynamics of quality of life, psychological and vegetative indices, exceeding the efficiency of isolated pharmacological treatment. The estimation of these parameters can serve as an additional criterion in assessing the therapeutic effect of antihypertensive treatment.

Key words: *hypertension, metabolic syndrome, interval normobaric hypoxic training, quality of life*

For citation: Pomosov S.A., Maximov N.I. THE EFFECT OF INTERVAL NORMOBARIC HYPOXIC TRAINING ON QUALITY OF LIFE AND PSYCHO-VEGETATIVE STATUS OF PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION WITH METABOLIC SYNDROME. Archive of internal medicine. 2017; 7(3): 200-204. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-200-204

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-200-204

ВДС — выраженное депрессивное состояние, ГБ — гипертоническая болезнь, ИНГТ — интервальные нормобарические гипоксические тренировки, РДС — расстройства депрессивного спектра

Важным направлением современной медицины является исследование качества жизни. Анализ качества жизни позволяет определить субъективное восприятие болезни пациентом, кроме того он важен для решения вопросов ведения больного, применения тех или иных диагностических и лечебных методик [6]. В ряде исследований показано существенное снижение качества жизни пациентов с артериальной гипертензией [1, 3], а также раннее развитие у них психовегетативного синдрома [5].

Неудовлетворительный эффект от применения медикаментозных методов лечения в клинике внутренних болезней, повсеместный рост частоты лекарственной непереносимости повышают актуальность разработки методов немедикаментозной терапии [7]. Среди современных схем антигипертензивной терапии особое внимание в настоящее время уделяется нефармакологическим методам лечения гипертонической болезни (ГБ) [2]. Отдельным направлением в терапевтическом использовании немедикаментозных методов являются интервальные нормобарические гипоксические тренировки (ИНГТ). Имеются исследования, посвященные антигипертензивному эффекту ИНГТ и их воздействию на изменения кровотока в мозговых артериях у страдающих ГБ [4], что предполагает положительную динамику качества жизни пациентов, психологического и вегетативного состояния. Однако данное предположение требует своего клинического обоснования.

Цель исследования: уточнить динамику качества жизни и психовегетативного профиля пациентов, страдающих гипертонической болезнью в сочетании с метаболическим синдромом, при использо-

вании интервальных нормобарических гипоксических тренировок.

Материал и методы

Под наблюдением находились 104 пациента ГБ. Группа наблюдения (54 пациента) получали ИНГТ на фоне традиционной терапии, группа сравнения (50 человек) — только медикаментозную (периндоприл 5 мг/сут., индапамид 1,5 мг/сут.) и диетотерапию. ИНГТ проводились путем вдыхания разряженного воздуха с пониженной концентрацией кислорода (до 10-12%) в прерывистом режиме. Периоды дыхания гипоксической смесью (3-6 минут) чередовались с равными по продолжительности периодами дыхания обычным воздухом (содержание кислорода 20-21%). Каждая процедура состояла из 4-6 гипоксических циклов, каждому пациенту проводилось 16-20 ежедневных сеансов.

Качество жизни оценивали с помощью опросника SF-36 (русскоязычная версия, Межнациональный Центр исследований качества жизни, Санкт-Петербург, 1998). В него входят 36 пунктов, формирующих 8 шкал. Показатели каждой из них могут составлять от 0 до 100 (100 соответствует полному здоровью). Психологический статус оценивали по шкале депрессий CESD (*Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*) из 20 вопросов с диапазоном возможных результатов от 0 до 60 баллов: CESD ≥ 19 баллов позволяет фиксировать расстройство депрессивного спектра (РДС), CESD ≥ 26 баллов — выраженное депрессивное состояние (ВДС). Вегетативный статус проверяли по «Вопроснику для выявления признаков вегетативных изменений

Вейна» из 11 вопросов с размахом показателей от 0 до 71: при выявлении >15 баллов отмечали дисфункцию ВНС.

На проведение данной работы получено одобрение Комитета по биоэтике ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России», все участвовавшие в исследовании пациенты подписали информированное добровольное согласие.

Полученные данные обработаны статистически, математический аппарат включал расчет средних величин, средних ошибок средних величин, критерия Стьюдента (t).

Результаты и их обсуждение

Обследованные пациенты страдали ГБ I — III стадии, 1 — 3 степени, средний возраст составил 48,29±2,23 лет. Стаж ГБ — 11,17±0,45 лет, избытка массы тела и ожирения — 14,54±0,68 лет (табл. 1).

Проводимое антигипертензивное лечение обеспечило улучшение клинического течения ГБ. У пациентов, получивших курс ИНГТ, САД уменьшилось с 163,95±2,93 мм рт. ст. до 134,30±1,56 мм рт. ст. через 1 месяц от начала лечения и до 127,32±1,84 мм рт. ст. через 6 месяцев, ДАД с 101,75±2,16 мм рт. ст. до 83,85±1,20 мм рт. ст. и 81,12±1,18 мм рт. ст., соответственно. У больных, получавших только традиционную терапию, наблюдалась менее выраженная динамика: САД с 162,90±2,63 до 141,50±1,56 и 135,61±1,73 мм рт. ст., ДАД с 99,35±1,68 до 90,50±0,84 и 86,53±1,16 мм рт. ст., соответственно. Важно отметить появление нарастающих достоверных отличий между группами по уровням САД и ДАД уже через 1 месяц лечения при отсутствии исходной разницы.

Индекс массы тела у больных на фоне ИНГТ уменьшился с 32,62±0,42 кг/м² до 30,80±0,34 кг/м²

(p<0,05) через 1 месяц от начала терапии и до 28,75±0,44 кг/м² (p<0,05) через 6 месяцев, в группе сравнения — с 32,66±0,54 кг/м² до 31,76±0,60 кг/м² (p>0,05) и 30,88±0,62 кг/м² (p<0,05), соответственно.

Исходная оценка качества жизни обследованных пациентов выявила невысокие показатели по большинству шкал опросника SF-36 (табл. 2). Пациенты обеих групп характеризовались довольно высокой распространенностью и тяжестью депрессивного синдрома, выраженными вегетативными нарушениями. Так, коморбидной депрессией страдали 96 (92,31%) из обследованных больных, в том числе у 37 пациентов (38,54%) отмечалось РДС, у 59 (61,46%) — ВДС. Средний показатель CESD составил 30,23±0,92 балла. Все обследованные пациенты набрали более 15 баллов по вопроснику Вейна, то есть имели вегетативные нарушения. Проводимое лечение оказало значительное воздействие на качество жизни обследованных больных (табл. 2).

К окончанию 1-го месяца лечения у пациентов группы наблюдения произошло статистически достоверное увеличение показателей качества жизни по всем шкалам опросника SF-36, у пациентов группы сравнения положительная динамика на этом этапе была не достоверна и имела характер тенденции. Необходимо отметить, что по такому показателю как «боль» при отсутствии исходной разницы между группами появились статистически значимые различия, подтверждающие эффективность ИНГТ. К концу 6 месяца терапии у больных групп наблюдения и сравнения произошли достоверные положительные изменения по всем оцениваемым шкалам опросника SF-36. Шкалы физического и ролевого функционирования, боли, общего здоровья, социального и эмоционального функционирования, а также психологического здоровья продемонстрировали более существенные положительные изменения у получавших ИНГТ, что обеспечило возникновение достоверной разницы по исходно сопоставимым параметрам с больными, лечившимися только медикаментозно.

Таблица 1. Характеристика групп обследованных пациентов, M±m
Table 1. Characteristics of the studied groups of patients, M±m

Показатель/ Index	Вся группа/ Whole group (n=104)	Группа наблюдения/ Observation group (n=54)	Группа сравнения/ Comparison group (n=50)
Возраст, лет	48,29±2,23	47,12±2,31	49,03±2,27
ФК ССН	2,14±0,03	2,11±0,03	2,16±0,04
Возраст развития ожирения, лет	34,62±0,74	33,69±0,79	35,58±0,71
Стаж ожирения, лет	14,54±0,68	11,43±0,65	13,45±0,69
Возраст развития ГБ, лет	37,12±0,82	35,85±0,73	38,01±0,89
Стаж ГБ, лет	11,17±0,45	11,27±0,48	11,02±0,43
Возраст развития ССН, лет	43,14±0,59	42,13±0,51	43,88±0,62
Стаж ССН, лет	5,15±0,32	4,99±0,29	5,25±0,29

Таблица 2. Динамика показателей качества жизни, $M \pm m$
Table 1. Dynamics of indicators of quality of life, $M \pm m$

Показатель/ Index	Исходно/ Initially	Через 1 месяц/ In 1 month	Через 6 месяцев/ In 6 months		
			Значение/Value	Д абс.	Д%
Физическое функционирование	63,15±1,94	70,90±1,65*	76,45±0,98**	+13,30	+21,1
	63,92±1,98	67,28±1,74	71,08±1,21*	+7,16	+11,2
Ролевое функционирование	31,94±2,06	39,75±1,62*	47,13±1,06**	+15,19	+47,6
	32,92±2,12	37,63±1,75	43,07±0,98**	+10,15	+30,8
Боль	37,93±1,90	45,68±1,42*#	58,36±0,88**	+20,43	+53,8
	37,68±1,95	39,14±1,54	51,84±0,96**	+14,16	+37,6
Общее здоровье	47,94±1,94	56,46±1,32*	63,14±0,92**	+15,20	+31,7
	49,16±2,22	53,28±1,56	58,63±0,98**	+9,47	+19,3
Жизнеспособность	33,67±1,92	41,58±1,32*	48,12±1,06**	+14,45	+42,9
	34,92±1,96	39,12±1,55	45,88±1,32**	+10,96	+31,4
Социальное функционирование	40,84±1,90	47,31±1,24*	54,34±1,04**	+13,5	+33,1
	42,02±1,94	45,16±1,28	50,28±0,92**	+8,26	+19,7
Эмоциональное функционирование	37,75±2,10	45,58±1,53*	52,95±1,08**	+15,20	+40,3
	38,43±2,16	43,23±1,65	48,71±1,06**	+10,28	+26,7
Психологическое здоровье	37,02±2,28	45,22±1,60*	56,18±1,26**	+19,16	+51,8
	37,84±2,12	42,35±1,82	48,62±1,38**	+10,78	+28,5

Примечание: 1) группа наблюдения (n=54) — верхняя строка, группа сравнения (n=50) — нижняя строка; 2) * — достоверность различий с графой «исходно» ($p < 0,05$); * — достоверность различий между графами «через 1 месяц» и «через 6 месяцев» ($p < 0,05$); * — достоверность различий с показателем группы сравнения ($p < 0,05$).

Таблица 3. Динамика психовегетативного статуса, $M \pm m$
Table 3. Dynamics of psychovegetative status, $M \pm m$

Показатель/ Index	Исходно/ Initially	Через 1 месяц/ In 1 month	Через 6 месяцев/ In 6 months		
			Значение/Value	Д абс.	Д%
CES, баллы	31,03±0,94	27,51±0,61*	21,72±0,58**	−9,31	−30,0
	30,05±0,94	29,16±0,84	25,63±0,81**	−4,42	−14,7
Вейн, баллы	35,12±0,91	31,13±0,54*#	24,62±0,74**	−10,5	−29,9
	34,58±0,93	33,82±0,69	29,78±0,92**	−4,8	−13,9

Примечание: 1) группа наблюдения (n=54) — верхняя строка, группа сравнения (n=50) — нижняя строка; 2) * — достоверность различий с графой «исходно» ($p < 0,05$); * — достоверность различий между графами «через 1 месяц» и «через 6 месяцев» ($p < 0,05$); * — достоверность различий с показателем группы сравнения ($p < 0,05$).

Динамическое наблюдение за пациентами выявило положительные изменения психовегетативного статуса (табл. 3).

В целом, к концу 6-го месяца исследования структура депрессивных расстройств у обследованных пациентов претерпела следующую динамику. В группе наблюдения депрессивный синдром не определялся у 48,1% (исходно — у 7,4%), РДС выявлено у 37,1% больных (исходно — у 35,2%), ВДС — у 14,8% больных (исходно — у 57,4%) ($p < 0,05$). В группе сравнения — у 32,0% (исходно — у 8,0%), 48,0% (исходно — у 34,0%) и 20,0% больных (исходно — у 58,0%) ($p < 0,05$), соответственно. Положительная динамика вегетативных нарушений у больных, получавших ИНГТ, также была достоверно более выражена, чем у лечившихся только медикаментозно. Проведение ИНГТ не сопровождалось какими-либо нежелательными явлениями.

Выводы:

- 1. Гипертоническая болезнь в сочетании с метаболическим синдромом, характеризуется существенным негативным влиянием на качество жизни, психологический и вегетативный статус.
- 2. Использование курса ИНГТ на фоне медикаментозного лечения пациентов гипертонической болезнью в сочетании с метаболическим синдромом обеспечивает большую положительную динамику качества жизни, психологических и вегетативных показателей, чем изолированная фармакотерапия.
- 3. Оценка качества жизни пациентов, страдающих гипертонической болезнью с метаболическим синдромом, показатели психологического и вегетативного статуса в динамике могут использоваться как дополнительные критерии эффективности проводимой терапии.

Конфликт интересов/Conflict of interests

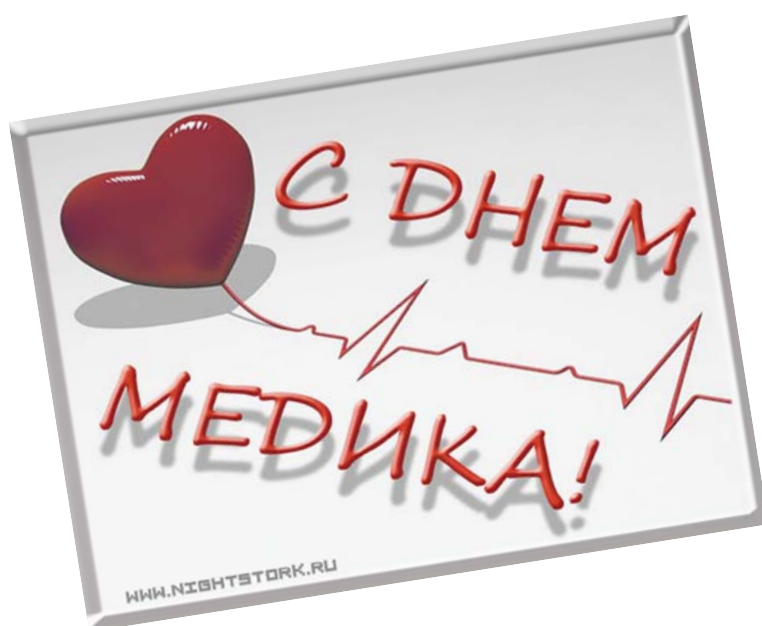
Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы / References:

- Бердникова Л.В., Добротина И.С., Боровков Н.Н. Влияние артериальной гипертензии на качество жизни больных бронхиальной астмой. Архивъ внутренней медицины. 2012; 2(4): 71-75.
Berdnikova L.V., Dobrotina I.S., Borovkov N.N. The impact of hypertension on quality of life in patients with bronchial asthma. Archives of internal medicine. 2012; 2(4): 71-75 [in Russian].
- Елизаров Н.А., Тренева Г.О., Кателническая Л.И. Влияние интервальных гипоксических тренировок на формирование защитного структурно-адаптационного следа у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004; 4: 256-257.
Elizarov N.A., Treneva G.O., Katelnickaya L.I. Effect of interval hypoxic training on the formation of the protective structural adaptation to the left in patients with stable angina. Cardiovascular therapy and prevention. 2004; 4: 256-257 [in Russian].
- Каратаева О.В., Панова Е.И., Цыпленкова Н.С. и др. Влияние ожирения на качество жизни у мужчин трудоспособного возраста с артериальной гипертензией. Архивъ внутренней медицины. 2015; 1(21): 41-45.
Karataeva O.V., Panova E.I., Tsyplenkova N.S. et al. The impact of obesity on quality of life among men of able-bodied age with arterial hypertension. Archives of internal medicine. 2015; 1(21): 41-45 [in Russian].
- Потиевская В.И. Прерывистая нормобарическая гипокситерапия при сердечно-сосудистых заболеваниях. Прерывистая нормобарическая гипокситерапия: доклады Международной академии проблем гипоксии. Москва, 2005; 4: 9-32.
Potievskaya V.I. Intermittent normobaric hypoxotherapy in cardiovascular diseases. Intermittent normobaric hypoxic: reports of the International Academy of hypoxia problems. Moscow, 2005; 4: 9-32 [in Russian].
- Смышляева О.М., Осетров А.С. Особенности психовегетативного синдрома у пациентов с первой стадией дисциркуляторной энцефалопатии. Медицинский альманах. 2011; 1: 58-60.
Smyshlyayeva O.M., Osetrov A.S. Peculiarities of psycho-vegetative syndrome in patients with the first stage of discirculatory encephalopathy. Medical almanac. 2011; 1: 58-60 [in Russian].
- Шкляев А.Е., Горбунов Ю.В. Применение специфического и неспецифического опросников для оценки качества жизни пациентов с функциональной патологией кишечника. Архивъ внутренней медицины. 2016; 4: 53-57.
Shklyayev A.E., Gorbunov Y.V. Application of specific and non-specific questionnaires to assess quality of life of patients with functional diseases of the intestine. Archives of internal medicine. 2016; 4: 53-57 [in Russian].
- Шкляев А.Е., А.М. Корепанов, Ю.В. Горбунов и др. Клинико-морфологическое обоснование СМТ-пеллоидотерапии при дуоденальной патологии. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2011; 3: 18-21.
Shklyayev A.E., Korepanov A.M., Gorbunov Y.V. et al. Clinical and morphological substantiation of SMT-pelotherapy in duodenal pathology. Questions of balneology, physiotherapy and medical physical culture. 2011; 3: 18-21 [in Russian].

A

Статья получена/Article received 08.11.2016 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
02.03.2017 г.



В начале лета, когда вокруг зелено,
солнечно и красиво, отмечают свой
профессиональный праздник
люди в белых халатах.

Уважаемые коллеги,
искренне и сердечно поздравляем вас
с Днем медицинского работника!

Примите слова благодарности
за высокий профессионализм, терпение,
доброту и благородство!

Желаем вам
больше радостных рабочих будней,
неутомимости в заслуженные выходные
и нерушимого желания помогать!

Пусть ваш опыт, знания и умение
возвращают пациентам
самую большую ценность — здоровье!

Редколлегия журнала

**С.В. Тополянская*¹, И.А. Осиповская²,
Л.С. Лифанова¹, Т.А. Елисеева², О.Н. Вакуленко²**

¹ — ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения РФ, кафедра госпитальной терапии № 2, Москва, Россия

² — ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн (ГВВ) № 3 Департамента здравоохранения г.Москвы»,
Москва, Россия

МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ И МЕТАБОЛИЗМ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

S.V. Topolyanskaya*¹, I.A. Osipovskaya², L.S. Lifanova¹, T.A. Eliseeva², O.N. Vakulenko²

¹ — I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Faculty of Medicine, Chair of Internal Medicine No.2, Moscow, Russia

² — Hospital Veterans of Wars № 3 Department of Moscow Health, Moscow, Russia

MINERAL DENSITY AND METABOLISM OF BONE TISSUE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE INSUFFICIENCY OF SENIOR AGE

Резюме

В статье отражены современные представления о возможной взаимосвязи хронической сердечной недостаточности и остеопороза. Представлены результаты исследования минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и показателей ее метаболизма у больных ХСН старческого возраста. МПКТ у пациентов с ХСН заметно снижена по сравнению с контрольной группой больных, сопоставимой по возрасту и основной патологии (ИБС и ГБ). Наибольшие различия зарегистрированы в проксимальном отделе бедра ($p=0,01$); у женщин разница в МПКТ была более существенной ($p=0,002$). У больных ХСН отмечено значительное снижение функции остеобластов: средний уровень остеокальцина в группе ХСН составил 1,23 нг/мл, в группе контроля — 4,16 нг/мл ($p=0,03$). У пациентов с ХСН также зарегистрировано повышение концентрации β -Cross Laps (маркера костной резорбции) ($p=0,003$ — по сравнению с группой контроля). Выявлена отрицательная корреляция между уровнем фактора некроза опухоли-альфа, содержание которого в сыворотке крови было выше у больных ХСН ($p=0,04$), и МПКТ, особенно в проксимальном отделе бедра ($p=0,03$). Кроме того, показатели МПКТ были меньше у больных с низкой концентрацией лептина (что наблюдалось только у больных ХСН), чем у пациентов с нормальным или повышенным содержанием лептина в сыворотке крови ($p=0,006$ — для проксимального отдела бедренной кости).

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, остеопороз, переломы, минеральная плотность костной ткани, остеокальцин, β -Cross Laps, старческий возраст

Для цитирования: Тополянская С.В., Осиповская И.А., Лифанова Л.С., Елисеева Т.А., Вакуленко О.Н. МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ И МЕТАБОЛИЗМ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА. Архивъ внутренней медицины. 2017;7(3): 205-211. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-205-211

Abstract

The modern concepts about possible relationship between congestive heart failure and osteoporosis are described in the article. The results of bone mineral density and bone metabolism evaluation in very elderly patients with congestive heart failure (CHF) are presented. Bone mineral density was significantly lower in CHF-patients compared to control group (age-matched patients with similar main diseases — coronary artery disease and arterial hypertension). Largest differences were observed in proximal femur ($p=0.01$). Greater differences in BMD were detected in female patients ($p=0.002$). The reduced osteoblast function was observed in CHF-patients; mean osteocalcin level was 1.23 ng/ml in the CHF-group and 4.16 ng/ml — in the control group ($p=0.03$). Also increase of Beta-Cross laps (bone resorption marker) was registered in CHF-patients ($p=0.003$ vs control group). The significant negative correlation between tumor necrosis factor- α concentration and bone mineral density (especially in proximal femur) was detected ($p=0.03$).

*Контакты/Contacts. E-mail: sshekshina@yahoo.com

TNF- α levels were higher in CHF-patients than in the control group ($p=0.04$). In addition, bone mineral density values were lower in patients with low leptin level than in those with normal and high leptin concentrations ($p=0.006$). Noteworthy that low leptin values were detected in CHF-patients only.

Key words: congestive heart failure, osteoporosis, fractures, bone mineral density, osteocalcin, β -Cross Laps, very elderly

For citation: Topolyanskaya S.V., Osipovskaya I.A., Lifanova L.S., Eliseeva T.A., Vakulenko O.N. MINERAL DENSITY AND METABOLISM OF BONE TISSUE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE INSUFFICIENCY OF SENIOR AGE. Archive of internal medicine. 2017; 7(3): 205-211. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-205-211

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-205-211

ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, МПКТ — минеральная плотность костной ткани, ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой неуклонно прогрессирующее заболевание системы кровообращения. Это патологическое состояние довольно широко распространено среди пожилых людей. ХСН считают одной из ведущих причин госпитализаций и смертности лиц пожилого и старческого возраста. Ежегодная смертность в связи с этой патологией в несколько (чуть ли не в 10) раз превышает аналогичный показатель в общей популяции [1]. Согласно результатам крупных эпидемиологических исследований, проведенных в Российской Федерации, распространенность ХСН достигает примерно 7%; клинически выраженную сердечную недостаточность выявляют в общей популяции у 4,5% [2-3]. Заболеваемость ХСН постоянно растет. Особенно заметно увеличение частоты этой патологии у женщин старших возрастных групп (от 70 до 89 лет). Известно, кроме того, что распространенность ХСН значительно повышается с возрастом, достигая 70% и более у лиц старше 90 лет [4].

Остеопороз также относят к одному из наиболее распространенных патологических состояний у лиц пожилого и старческого возраста. Остеопороз характеризуется снижением массы костной ткани и нарушением ее качества, что обуславливает, в свою очередь, хрупкость костей и повышенный риск переломов, как при незначительных травмах, так и нередко при их отсутствии [4]. Типичны, как правило, компрессионные переломы позвонков, переломы дистального отдела предплечья и проксимального отдела бедренной кости. Существует предположение, что в мировой клинической практике каждые 3 секунды регистрируют один обусловленный остеопорозом перелом. Как минимум у каждой второй женщины старше 50 лет такого рода перелом может возникнуть в течение оставшейся жизни [5].

По оценкам соответствующих специалистов, остеопороз можно диагностировать примерно у 14 миллионов жителей РФ (около 10% популяции), а остеопению — еще у 20 миллионов человек. Иными словами, столь значительная часть популяции находится в зоне риска по развитию переломов [5]. Стоит отметить, что в РФ каждую минуту возникают примерно 7 переломов позвонков у лиц старше 50 лет,

а каждые 5 минут констатируют перелом шейки бедра, причем эти показатели отличаются тенденцией к дальнейшему росту [5]. Остеопороз и связанные с ним переломы представляют собой важную проблему для здравоохранения всех стран мира, включая РФ. В связи с неуклонным старением населения экономические затраты, обусловленные остеопорозом, могут только расти.

Переломы бедра (наиболее грозное осложнение остеопороза) сопровождаются как минимум 20% смертностью в течение первого года после перелома; в некоторых российских регионах этот показатель достигает 45-50% [5]. Около трети остальных пациентов навсегда прикованы к постели, почти у половины больных резко ограничена двигательная активность и только каждый десятый способен вернуться к своей повседневной жизнедеятельности. К сожалению, в первые дни после перелома шейки бедра в РФ производят лишь небольшое число оперативных вмешательств, безусловно показанных в данной ситуации [5]. Таким образом, вопросы профилактики переломов, вызванных остеопорозом, и минимизация факторов риска его развития остаются чрезвычайно актуальными.

Хроническую сердечную недостаточность ассоциируют порой с развитием остеопороза и с увеличением риска переломов. Как переломы, так и ХСН, приводят к выраженной инвалидизации лиц пожилого возраста с неоднократными госпитализациями и удлинением сроков стационарного лечения, что обуславливает весьма существенное увеличение экономических затрат. По данным ряда авторов, более чем у половины больных ХСН (даже относительно молодого возраста) отмечены низкие показатели минеральной плотности костной ткани, тогда как риск переломов, связанных с остеопорозом, при ХСН повышен в 1,5-6 раз, по сравнению с показателями в общей популяции [6-10].

Единой точки зрения, всесторонне объясняющей взаимосвязь остеопороза и ХСН, пока не существует. Тем не менее, выявлен ряд общих факторов риска и для остеопороза, и для сердечной недостаточности. К ним относят, в первую очередь, гиперпаратиреоз, сахарный диабет, гиповитаминоз витамина Д, снижение продукции половых гормонов (в том числе состояние постменопаузы у женщин) и низкую физическую активность. Сам по себе пожилой возраст

также предрасполагает к формированию этих двух патологических состояний. Ряд препаратов для лечения ХСН, прежде всего петлевые диуретики (и, возможно, антикоагулянты), также способны вызвать уменьшение минеральной плотности костной ткани. Не исключено, что застойные изменения в печени и кишечнике на фоне правожелудочковой сердечной недостаточности способствуют нарушению всасывания и синтеза витамина Д. Одним из важнейших факторов риска остеопороза у больных ХСН становится, наконец, хроническая почечная недостаточность в рамках кардиоренального синдрома [9, 11–13].

Предполагают, что у сердечной недостаточности и остеопороза имеется ряд общих патогенетических механизмов, среди которых выделяют активацию системы ренин-ангиотензин-альдостерон (прежде всего, гиперальдостеронизм) и окислительный стресс. Вместе с тем хроническую сердечную недостаточность все чаще рассматривают как провоспалительное состояние, при котором различные провоспалительные медиаторы способствуют ремоделированию миокарда, участвуя в процессах его гипертрофии и фиброза, а также в апоптозе кардиомиоцитов. Те же самые провоспалительные цитокины стимулируют, в свою очередь, резорбцию костной ткани, активируя остеокласты, и ингибируют формирование кости, приобретая значение прогностических факторов риска возникновения нетравматических переломов у пожилых больных. Свой вклад в развитие и прогрессирование остеопороза при ХСН вносит, по всей вероятности, и гипоперфузия костной ткани при сердечной недостаточности [12].

Опубликованные в медицинской литературе разрозненные данные послужили основанием для предпринятой нами попытки изучения взаимосвязи остеопороза и ХСН среди больных старческого возраста.

Основная цель настоящего исследования — изучение минеральной плотности костной ткани и показателей ее метаболизма у больных старческого возраста, страдающих хронической сердечной недостаточностью.

Материалы и методы исследования

Данная работа проводилась на клинической базе Госпиталя для ветеранов войн № 3 (ГВВ № 3). В исследовании принимали участие мужчины и женщины в возрасте 75 лет и старше, находившиеся на стационарном лечении в ГВВ № 3 с диагнозом «Ишемическая болезнь сердца» (ИБС). Основную группу составили пациенты с клинически значимой ХСН (II–III ст. по классификации Стражеско-Василенко, II–IV ФК по NYHA). В контрольную группу вошли больные ИБС и гипертонической болезнью (ГБ) без

клинически значимых признаков ХСН. К основным критериям исключения относили какие-либо иные заболевания, способные отчетливо повлиять на минеральную плотность костной ткани и привести к развитию вторичного остеопороза (тиреотоксикоз и другая эндокринная патология, хроническая болезнь почек IV–V ст., хронические обструктивные заболевания легких, клинически значимые хронические заболевания печени, синдром мальабсорбции, ревматические и иные хронические воспалительные заболевания, онкогематологические и другие злокачественные новообразования в активной фазе); применение лекарственных средств, безусловно снижающих минеральную плотность костной ткани (прежде всего глюкокортикостероидов).

Для оценки состояния больных использовали стандартные методы обследования пациентов ХСН, шкалу оценки клинического состояния ХСН (в модификации В.Ю. Мареева, 2000), шкалу одышки Борга. Кроме того, определяли дистанцию шестиминутной ходьбы, проводили Эхо-КГ и оценивали качество жизни с помощью Миннесотского опросника качества жизни больных ХСН.

Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости измеряли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате **Lunar Prodigy Advance (GE)**. При обследовании определяли абсолютное значение МПКТ (в мг/см³), Т- и Z-критерии. Т-критерий — отклонение МПКТ от значения пиковой костной массы в молодом возрасте, Z — отклонение МПКТ пациента от средних значений МПКТ людей того же возраста. Для диагностики остеопороза и остеопении использовали критерии ВОЗ, согласно которым МПКТ оценивают по Т-критерию: 1 — норма (значения МПКТ, сниженные не более, чем на 1SD); 2 — остеопения (снижение МПКТ более, чем на 1SD, но не достигающее –2,5SD); 3 — остеопороз (снижение МПКТ на 2,5SD и более). Помимо того, оценивали риск переломов по FRAX (расчетный показатель, позволяющий оценить вероятность перелома в течение ближайших 10 лет [14]), проводили тест «Встань и иди», анализировали факторы риска остеопороза (предшествующие переломы, склонность к падениям, наследственность, ранняя менопауза у женщин, низкий индекс массы тела, длительная иммобилизация и низкая физическая активность, недостаточное потребление кальция).

Концентрацию остеокальцина в сыворотке крови определяли иммунохемилюминесцентным методом, уровень beta-Cross Laps (продуктов деградации коллагена I типа) — электрохемилюминесцентным методом.

Полученные данные анализировали с использованием программного обеспечения Statistica (версия 10.0).

Для предоставления полученных данных использовали методы описательной статистики (среднее значение и стандартное отклонение — для количественных переменных; число и долю — для качественных переменных). При сравнении групп использовали непараметрические методы (критерий Манна-Уитни, критерий χ -квадрат или точный критерий Фишера); проводили корреляционный анализ с помощью критерия Спирмена.

Результаты

В исследование было включено 116 больных (31 мужчина и 85 женщин) в возрасте от 75 до 96 лет; подавляющее большинство из них (72,5%) составили лица старше 85 лет. В основную группу вошли 50 больных (в среднем возрасте $86,9 \pm 4,6$ лет), в контрольную — 66 (средний возраст — $86,3 \pm 4,6$ лет). Больные основной и контрольной групп были сопоставимы по основным демографическим показателям, индексу массы тела, основным сопутствующим заболеваниям. Однако в группе больных ХСН существенно чаще отмечали инфаркт миокарда (зарегистрированный в анамнезе у 43% больных ХСН и у 20% больных контрольной группы; $p=0,008$ — точный критерий Фишера) и фибрилляцию предсердий (диагностированную у 61% больных ХСН и у 39% — в группе контроля; $p=0,02$).

У подавляющего большинства пациентов основной группы наблюдалась ХСН с сохраненной фракцией выброса; лишь у 18% больных ХСН фракция выброса (ФВ) левого желудочка была меньше 50% (при средней по группе ФВ — 54%). Значительную долю больных сердечной недостаточностью (74%) составляли пациенты с ХСН IIВ стадии. Среднее значение Шкалы оценки клинического состояния ХСН равнялось 7,2 баллам. Тест 6-минутной ходьбы из-за тяжести соматического состояния больных удалось провести лишь у небольшого числа пациентов; его среднее значение составило 73 м; в 79% случаев больные не в состоянии были пройти без остановки 100 м (некоторые из них — даже несколько шагов).

Результаты сравнения денситометрических показателей у больных ХСН и в контрольной группе представлены на рисунке 1.

Как показано выше, минеральная плотность костной ткани у больных ХСН снижена сравнительно с контрольной группой (как в абсолютных значениях, так и по Т-критерию). Наибольшие различия зарегистрированы в проксимальном отделе бедра: МПКТ у больных ХСН составляла $713,0 \pm 163,1$ мг/см³, в контрольной группе — $804,3 \pm 167,8$ мг/см³ ($p=0,04$); у женщин разница в МПКТ была более существенной ($p=0,002$). МПКТ в проксимальном отделе бедра соответствовала нормальным значениям лишь у 5% больных ХСН;

тогда как в контрольной группе нормальные показатели МПКТ отмечены в 31% случаев ($p=0,003$) (рис. 2). Аналогичная тенденция обнаружена и в отношении МПКТ поясничного отдела позвоночника, однако данные различия между группами не достигали степени статистической достоверности ($p=0,11$).

Концентрация остеокальцина и β -Cross Laps (показателей метаболизма костной ткани) в сыворотке крови у больных ХСН и в контрольной группе представлена на рис. 3.

Средний уровень остеокальцина у больных ХСН составил $1,2 \pm 1,7$ нг/мл, в группе контроля — $4,2 \pm 4,1$ нг/мл ($p=0,03$). У 60,6% обследованных больных ХСН содержание остеокальцина было меньше нижней границы нормы ($p=0,02$ — по сравнению с контролем). Средняя концентрация β -Cross Laps у больных ХСН достигала $0,73 \pm 0,4$ нг/мл, в группе контроля — $0,4 \pm 0,1$ нг/мл ($p=0,003$).

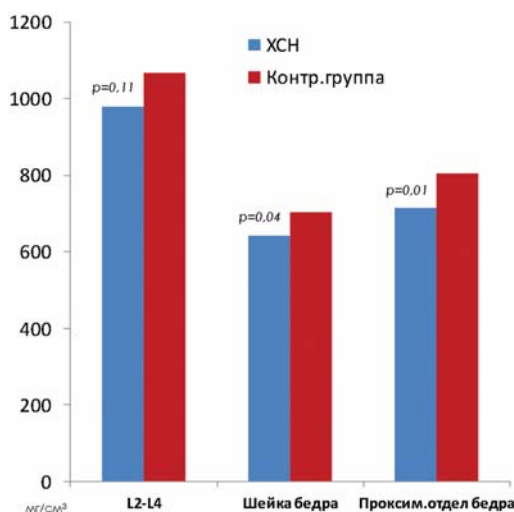


Рисунок 1. Минеральная плотность костной массы у больных ХСН и в контрольной группе

Figure 1. Mineral density of bone mass in patients with chronic heart failure and in the control group

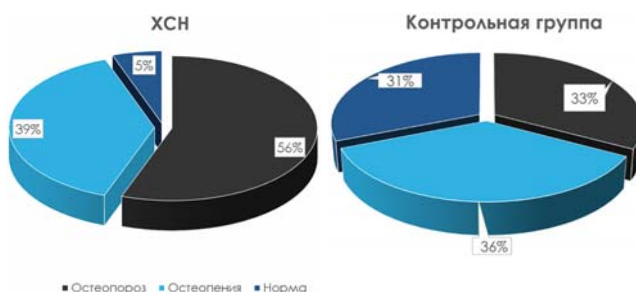


Рисунок 2. Доля больных с остеопорозом, остеопенией и нормальной МПКТ при ХСН и в контрольной группе

Figure 2. Proportion of patients with osteoporosis, osteopenia and normal bone mineral density, with chronic heart failure and in the control group

Повышение уровня β -Cross Laps отмечено у 21,7% больных ХСН, но ни в одном случае среди пациентов контрольной группы ($p=0,03$). Зарегистрирована также отрицательная корреляция между концентрацией β -Cross Laps и МПКТ, особенно проксимального отдела бедра ($r=-0,4$, $p=0,03$).

При анализе других факторов, способных повлиять на состояние костной ткани у больных ХСН, получены следующие данные. Выявлена отрицательная корреляция между уровнем фактора некроза опухоли-альфа, концентрация которого в сыворотке крови была выше у больных ХСН ($p=0,04$), и минеральной плотностью костной ткани, особенно в проксимальном отделе бедренной кости ($r=-0,9$; $p=0,03$). У больных с низкой концентрацией лептина (что наблюдалось только у больных ХСН) показатели МПКТ

были ниже, чем у пациентов с нормальным или повышенным содержанием лептина в сыворотке крови ($p=0,006$ — для проксимального отдела бедренной кости) — рис. 4.

Среди традиционных факторов риска у больных ХСН часто (в 40,5% случаев) регистрировались переломы (прежде всего, дистального отдела предплечья), нередко повторные. Кроме того, часто (у 51,4% пациентов) отмечалась склонность к падениям и очень низкая физическая активность (вплоть до длительной иммобилизации у 27% больных). Среднее значение теста «Встань и иди» составило $16,5 \pm 7,1$ секунд, что соответствовало высокому риску падений; 70% больных ХСН вообще не могли встать со стула без опоры на руки. При анализе риска переломов по FRAX 10-летняя вероятность перелома проксимального отдела бедра у больных ХСН достигала в среднем 6,3% (высокий риск при значениях $\geq 3\%$), тогда как вероятность всех основных переломов (позвоночника, дистального отдела предплечья, проксимального отдела бедра или плеча), обусловленных остеопорозом — 13,33%.

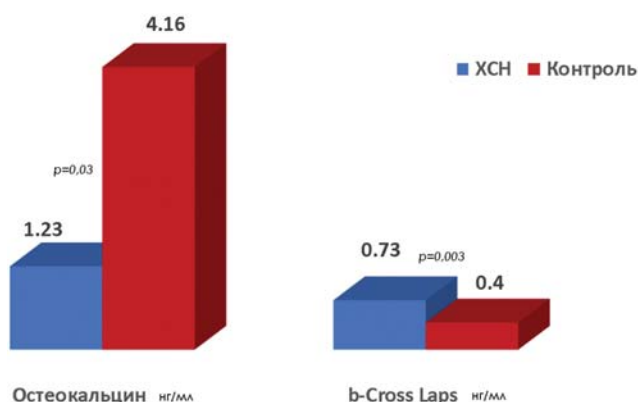


Рисунок 3. Концентрация остеокальцина и β -Cross Laps у больных ХСН и в контрольной группе
Figure 3. Concentration of osteocalcin and β -Cross Laps in patients with CHF and in the control group

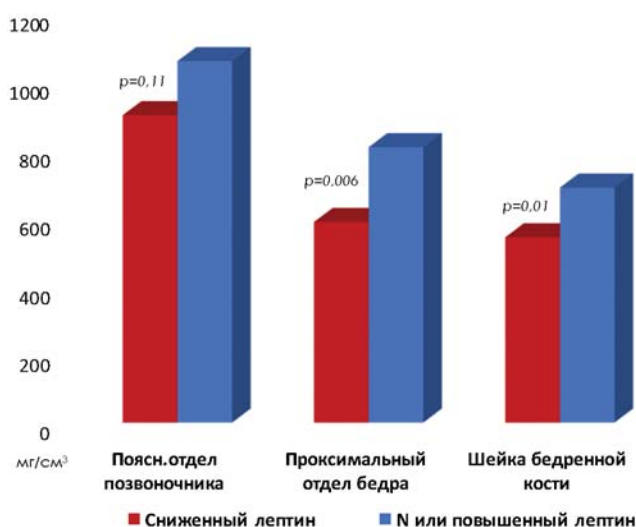


Рисунок 4. Зависимость минеральной плотности костной ткани от концентрации лептина
Figure 4. Dependence of bone mineral density on leptin concentration

Обсуждение

Полученные нами результаты свидетельствуют о существенном снижении минеральной плотности костной ткани у больных ХСН старческого возраста сравнительно с пациентами того же возраста и с аналогичными сердечно-сосудистыми заболеваниями (атеросклероз, ИБС и гипертоническая болезнь), но не страдавшими клинически значимой сердечной недостаточностью. Представленные в литературе результаты ряда исследований также подтверждают тот факт, что хроническая сердечная недостаточность может рассматриваться в качестве дополнительного фактора риска остеопороза [6-11, 13, 15-16]. Однако наше исследование отличается от других, прежде всего, основными характеристиками изучаемой группы больных. Среди особенностей наших пациентов следует выделить в первую очередь их преклонный возраст (в среднем 86 лет) и явное преобладание лиц женского пола. Кроме того, важным отличием от других исследований было существенное преобладание ХСН с сохраненной фракцией выброса (достаточно типичной для лиц старческого возраста), тогда как в подавляющее большинство других проектов включали больных с выраженной систолической дисфункцией и даже после трансплантации сердца [9, 13, 15, 17].

К одному из значимых результатов настоящего исследования можно отнести и более заметное влияние сердечной недостаточности на минеральную плотность костной ткани у женщин, по сравнению с мужчинами. Женщины в целом подвержены более значительному снижению минеральной плотности

костной ткани с возрастом. Это положение подтверждается и результатами нашего исследования: в целом по группе остеопороз был выявлен у 22,7% мужчин, а нормальная МПКТ — у 28%, тогда как среди женщин остеопороз зафиксирован почти в половине всех случаев (45%), а нормальная МПКТ — лишь у 19%. Более заметная потеря МПКТ у женщин объясняется, в первую очередь, снижением уровня эстрогенов в постменопаузе. Эстрогены играют важную роль в метаболизме костной ткани как непосредственно, стимулируя, прежде всего, функцию остеобластов, так и косвенно за счет влияния на провоспалительные цитокины и окисленные липиды [12, 20]. Андрогены тоже могут оказывать позитивное влияние на минеральную плотность костной ткани, хотя и не столь отчетливое, как эстрогены [12].

Более существенные различия между больными ХСН и контрольной группы в нашем исследовании были отмечены в отношении минеральной плотности костной ткани проксимального отдела бедренной кости, по сравнению с поясничным отделом позвоночника. Для клинической интерпретации полученных нами результатов можно предложить следующую концепцию. Нарушения микроциркуляции у больных хронической сердечной недостаточностью наиболее выражены в конечностях и поэтому могут приводить к уменьшению внутрикостной микроциркуляции в бедренной кости и, следовательно, связанному с этим снижению минеральной плотности костной ткани. Это положение подтверждают и результаты других исследований состояния минеральной плотности костной ткани при сердечно-сосудистых заболеваниях, свидетельствующие о более значительном снижении МПКТ в бедренной кости, по сравнению с поясничным отделом позвоночника [12]. Косвенным подтверждением данной концепции служит тот факт, что в нашем исследовании обнаружено более существенное снижение функции остеобластов, по сравнению с активацией костной резорбции. Усиление костной резорбции при хронической сердечной недостаточности может быть обусловлено, в свою очередь, субклиническим воспалением и гиперпродукцией ряда провоспалительных цитокинов у больных ХСН, что было подтверждено и в нашем исследовании [18, 19]. В изучавшейся нами группе больных ХСН отмечено достоверное повышение уровня такого провоспалительного цитокина, как ФНО-альфа, по сравнению с контрольной группой. Наряду с этим выявлена отрицательная корреляция между уровнем фактора некроза опухоли-альфа и минеральной плотностью костной ткани, особенно в бедренной кости.

В качестве одного из вероятных связующих факторов между остеопорозом и хронической сердечной недостаточностью может выступать лептин. В нашем исследовании подтвержден уже известный факт снижения уровня лептина у больных ХСН, что может быть

обусловлено активацией катаболических процессов при сердечной недостаточности и нарушениями питания [21]. Вместе с тем в нашей группе больных уменьшение содержания лептина было достоверно связано со снижением минеральной плотности костной ткани (рис. 4). По данным соответствующей литературы, влияние лептина на метаболизм костной ткани достаточно разнообразно: он может, прежде всего, стимулировать дифференцировку остеобластов и ингибировать остеокласты, а также способствовать высвобождению остеокальцина остеобластами [22].

К дополнительным факторам, ведущим к снижению минеральной плотности костной ткани, следует отнести и так называемую «хрупкость» — старческую астению. Такая астения, свойственная в целом старческому возрасту, дополнительно усугубляется на фоне клинически значимой сердечной недостаточности [16], что наблюдалось и в нашей группе больных ХСН с очень низкой физической активностью и склонностью к частым падениям, способствовавшим отчасти возникновению переломов практически у половины пациентов.

Несмотря на достаточно существенные результаты, полученные в настоящем исследовании, в данной работе присутствует ряд ограничений. В отличие от большинства аналогичных исследований, включавших в себя более молодых пациентов, наше исследование выполнено с участием особой популяции больных — лиц преклонного возраста, страдавших не только клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и множественной коморбидной патологией. Когнитивные особенности изучаемой группы больных не позволили в должной мере оценить роль образа жизни, принимаемых лекарственных препаратов и иных факторов, способных повлиять на состояние минеральной плотности костной ткани. Кроме того, по организационным причинам в ходе данного проекта не изучалось содержание паратгормона, витамина Д, половых гормонов, уровень которых также может оказать существенное воздействие на метаболизм костной ткани. К одному из ограничений данного исследования относится и его одномоментный, а не проспективный, характер, в связи с чем отсутствовала возможность изучить динамику состояния минеральной плотности костной ткани и оценить риск возникновения переломов по мере прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

Заключение

Результаты настоящего исследования позволяют говорить о том, что минеральная плотность костной ткани у больных хронической сердечной недостаточностью старческого возраста заметно снижена сравнительно с группой пациентов, сопоставимой

по возрасту и наличию основной патологии (прежде всего, ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии). В ходе настоящего исследования у больных ХСН продемонстрировано значительное снижение функции остеобластов на фоне незначительного усиления костной резорбции. Целесообразно дальнейшее изучение состояния костной ткани у больных ХСН с участием большой выборки пациентов, а также проведение научных исследований, направленных на изучение механизмов взаимосвязи остеопороза и сердечной недостаточности.

Благодарности/Acknowledgments

Авторы приносят глубокую благодарность за помощь в проведении данного исследования врачам 6 терапевтического отделения ГВВ № 3 Баясниковой Н.А. и Калинину Г.А./The authors are deeply grateful for the help in conducting this study to the doctors of the 6th therapeutic department of the Hospital Veterans of Wars № 3 Balyasnikova N.A. and Kalinin G.A.

Конфликт интересов/Conflict of interests

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

Список литературы / References:

1. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная Недостаточность. 2013; 14(7).
National recommendations of OSSN, RKO and RNMOT on diagnosis and treatment of CHF (fourth revision). Heart failure. 2013; 14(7) [in Russian].
2. Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н., Фомин И.В. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА–ХСН. Сердечная Недостаточность. 2006; 7 (1): 112–115.
Ageev FT, Belenkov Yu.N., Fomin IV, etc. The prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation is the data of EPOCH-CHF. Heart failure. 2006; 7 (1): 112–115 [in Russian].
3. Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации–данные ЭПОХА–ХСН (часть 2). Сердечная Недостаточность. 2006; 7 (3): 3–7.
Belenkov Yu.N., Fomin IV, Mareev V.Yu and others. The prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation is the data of EPOCH-CHF (part 2). Heart failure. 2006; 7 (3): 3–7 [in Russian].
4. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных остеопорозом. Издание 2-ое, дополненное. Под редакцией проф. Лесняк О.М. 2014 г. http://www.osteoporoz.ru/images/bibl/klin_rec_2014.pdf
Clinical recommendations for the prevention and management of patients with osteoporosis. Second edition, supplemented. Edited by prof. Lesnyak O.M. 2014 [in Russian].
5. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и центральной Азии 2010. http://www.osteoporoz.ru/images/stories/St/russian_audit_ru.pdf
Audit of the state of the problem of osteoporosis in Eastern Europe and Central Asia 2010 [in Russian].
6. Carbone L., Buzkova P., Fink H.A., et al. Hip fractures and heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study. Eur Heart J. 2010; 31 (1): 77–84.
7. Frost R.J.A., Sonne C., Wehr U. Effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in congestive heart failure. European Journal of Endocrinology 2007; 156: 309–314.
8. Mazziotti G., Baracca M., Doga M., et al. Prevalence of thoracic vertebral fractures in hospitalized elderly patients with heart failure. Eur J Endocrinol. 2012; 167: 865–872.
9. Jankowska E.A., Jakubaszko J., Owynar A., et al. Bone mineral status and bone loss over time in men with chronic systolic heart failure and theirs clinical and hormonal determinants. Eur J Heart Fail. 2009; 11(1): 28–38.
10. Santangelo A., Testai M., Mamazza G., et al. The bone mass (BM) and chronic cardiac decompensation (CCD) in an elderly population. Arch Gerontol Geriatr. 2011; 53 (1): 51–54.
11. Aluoch A.O., Jessee R., Habal H., et al. Heart failure as a risk factor for osteoporosis and fractures. Curr Osteoporos Rep. 2012; 10 (4): 258–269.
12. Farhat G.N., Cauley J.A. The link between osteoporosis and cardiovascular disease. Clin Cases Miner Bone Metab. 2008; 5(1): 19–34.
13. Terrovitis J., Zotos P., Kaldara E., et al. Bone mass loss in chronic heart failure is associated with secondary hyperparathyroidism and has prognostic significance. Eur J Heart Fail. 2012; 14 (3): 326–332.
14. FRAX. <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=13>
15. Kenny A.M., Boxer R., Walsh S., et al. Femoral bone mineral density in patients with heart failure. Osteoporosis Int. 2006; 17(9):1420–1427.
16. Majumdar S.R., Ezekowitz J.A., Lix L.M., Leslie W.D. Heart failure is a clinically and densitometrically independent risk factor for osteoporotic fractures: population-based cohort study of 45509 subjects. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97: 1179–1186.
17. Glendenning P., Kent G.N., Adler B.D., et al. High prevalence of osteoporosis in cardiac transplant recipients and discordance between biochemical turnover markers and bone histomorphometry. Clin Endocrinol (Oxf). 1999; 50 (3):347–355.
18. Lencel P., Magne D. Inflammaging: The driving force in osteoporosis? Medical Hypotheses 2011; 76:317–321.
19. Gullestad L., Ueland T., Vinge L.E., et al. Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers. Cardiology 2012; 122: 23–35.
20. Wang R.T., Li X.S., Zhang J.R., et al. Bone mineral density is associated with left ventricular diastolic function in women. Clin Cardiol. 2016. [Epub ahead of print]
21. Murdoch D.R., Rooney E., Dargie H.J., et al. Inappropriately low plasma leptin concentration in the cachexia associated with chronic heart failure. Heart 1999; 82: 352–356.
22. Baig M., Tariq S., Tariq S. Homocysteine and leptin in the pathogenesis of osteoporosis — evidences, conflicts and expectations. In Advances in Osteoporosis, PhD. Yannis Dionyssiotis (Ed.), InTech, 2015. DOI: 10.5772/59869. Available from: <http://www.intechopen.com/books/advances-in-osteoporosis/homocysteine-and-leptin-in-the-pathogenesis-of-osteoporosis-evidences-conflicts-and-expectations>

A

Статья получена/Article received 12.12.2016 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
07.03.2017 г.

Я.М. Вахрушев, А.П. Лукашевич*, М.В. Ляпина

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела, Ижевск, Россия

О ВОЗМОЖНЫХ МЕХАНИЗМАХ ИНТЕСТИНАЛЬНОГО ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА ПРИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

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

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

ABOUT POSSIBLE MECHANISMS OF INTESTINAL BACTERIAL OVERGROWTH IN CHOLELITHIASIS

Резюме

Цель работы. Изучить частоту и возможные причины развития синдрома избыточного бактериального роста у больных желчнокаменной болезнью. **Материалы и методы.** В обследовании 76 больных желчнокаменной болезнью использованы, помимо общеклинических данных, результаты эндоскопических и рентгенологических исследований. Синдром избыточного бактериального роста определяли с помощью водородного дыхательного теста с лактулозой на аппарате ЛактофаН2 фирмы АМА (Санкт-Петербург). Толстокишечную микрофлору оценивали путем посева кала на различные селективные среды. **Результаты.** У 86,8% больных желчнокаменной болезнью выявлен синдром избыточного бактериального роста, сопровождающийся многочисленными клиническими проявлениями, такими как метеоризм, диарея, боли и дискомфорт в правой подвздошной области, общая слабость и быстрая утомляемость, похудание. В большинстве случаев (у 73,6% больных) синдром избыточного бактериального роста возникал на фоне недостаточности илеоцекального запирающего аппарата (у 75% больных I стадией желчнокаменной болезни и у 82,1% II и III стадиями желчнокаменной болезни). У 94,7% больных был выявлен толстокишечный дисбиоз, который способствует цекоилеальному рефлюксу, тем самым вызывая развитие синдрома избыточного бактериального роста. При этом дефицитный дисбиоз (снижение бифидо- и лактобактерий, кишечных палочек) был более выражен у больных II и III стадиями желчнокаменной болезни, а патогенный (наличие условно-патогенных микроорганизмов) — у больных I стадией желчнокаменной болезни. В 55,3% случаев синдром избыточного бактериального роста был обусловлен одновременно илеоцекальной недостаточностью и нарушением толстокишечной микрофлоры. У 26,4% больных синдром избыточного бактериального роста был при сохраненной функции илеоцекального клапана. **Заключение.** Развитие синдрома избыточного бактериального роста в большинстве случаев связано с недостаточностью илеоцекального запирающего аппарата и толстокишечным дисбиозом.

Ключевые слова: тонкая кишка, синдром избыточного бактериального роста, толстая кишка, дисбиоз, желчнокаменная болезнь

Для цитирования: Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П., Ляпина М.В. О ВОЗМОЖНЫХ МЕХАНИЗМАХ ИНТЕСТИНАЛЬНОГО ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА ПРИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ. Архивъ внутренней медицины. 2017; 7(3): 212-216. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-212-216

Abstract

The aim. To study the frequency and possible causes of the bacterial overgrowth syndrome in patients with cholelithiasis. **Materials and methods.** The study involved 76 patients with cholelithiasis. Used the results of endoscopic and radiologic studies in addition to general clinical data. The bacterial overgrowth syndrome determined using the hydrogen breath test with lactulose on LaktofaН2 coater AMA (St. Petersburg). Colonic microflora was assessed by seeding feces on different selective media. **Results.** In 86,8% of patients with cholelithiasis identified the bacterial overgrowth syndrome, accompanied by numerous clinical manifestations, such as bloating, diarrhea, pain and discomfort in the right iliac region, general weakness and fatigue, loss of weight. In most cases (73,6% patients) the bacterial overgrowth syndrome arose against the background of failure ileocecal closing apparatus (75% of patients with prestone stage of cholelithiasis and 82,1% of patients with stone stages of cholelithiasis). In 94,7% of patients had colonic dysbiosis, which promotes cecoileal reflux, thus causing the development of the bacterial overgrowth syndrome. Scarce dysbiosis (decrease of Bifidobacteria, Lactic acid bacteria, Escherichia coli) was more pronounced in patients with stage II and III of cholelithiasis, pathogenic dysbiosis

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

(the presence of opportunistic pathogens) — in patients with stage I of cholelithiasis. In 55,3% of cases the bacterial overgrowth syndrome was due to both ileocecal failure and impaired colonic microflora. In 26,4% of patients the bacterial overgrowth was stored function of the ileocecal valve. **Conclusion.** In most cases development of the bacterial overgrowth syndrome is due to the insufficiency of the ileocecal obturator apparatus and colonic dysbiosis.

Key words: *the small intestine, bacterial overgrowth syndrome, the colon, dysbiosis, cholelithiasis*

For citation: Vakhrushev Ya.M., Lukashevich A.P., Lyapina M.V. ABOUT POSSIBLE MECHANISMS OF INTESTINAL BACTERIAL OVERGROWTH IN CHOLELITHIASIS. Archive of internal medicine. 2017; 7(3): 212-216. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-212-216

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-212-216

ЖК — желчные кислоты, ЖКБ — желчнокаменная болезнь, СИБР — синдром избыточного бактериального роста, ТК — тонкая кишка

Важное значение в патогенезе многих гастроэнтерологических заболеваний придается синдрому избыточного бактериального роста (СИБР) [1, 4, 6, 9]. Тем не менее, при отдельных заболеваниях частота и причины СИБР остаются изученными недостаточно. Это связано с ограниченностью объективных возможностей в выявлении СИБР [5, 12].

Целью нашей работы явилось изучение частоты и возможных причин развития СИБР у больных желчнокаменной болезнью (ЖКБ).

Материалы и методы

Критериями включения в исследование были верифицированный диагноз ЖКБ и возраст больных более 18 лет. Диагноз был установлен с помощью клинических данных и ультразвукового исследования желчного пузыря. Критериями исключения из исследования были: возраст менее 18 лет, беременность, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, хронические заболевания в стадии декомпенсации, антибактериальная терапия, рентгенологическое исследование кишечника и колоноскопия в последние 4 недели, применение слабительных препаратов в последние 3 дня.

Выявление СИБР проводили с помощью водородного дыхательного теста, выполненного на аппарате ЛактофаН2 фирмы АМА (Санкт-Петербург). Сначала измеряли базальный уровень водорода в выдыхаемом воздухе натошак. Затем концентрация водорода определялась каждые 20 минут в течение 2 часов после перорального приема 20 г лактулозы, растворенной в 200 мл воды. СИБР устанавливали при увеличении концентрации водорода более, чем на 10 ppm по сравнению с исходным уровнем в течение 1-го часа исследования [14].

У пациентов также изучали состояние микрофлоры толстой кишки путем посева кала на различные селективные среды. Исследование проводили в бактериологической лаборатории в анаэробных условиях. Количество микроорганизмов в 1 г исследуемого материала подсчитывали по формуле: $K = E / k \times v \times n$ (K — количество бактерий; E — сумма колоний данного

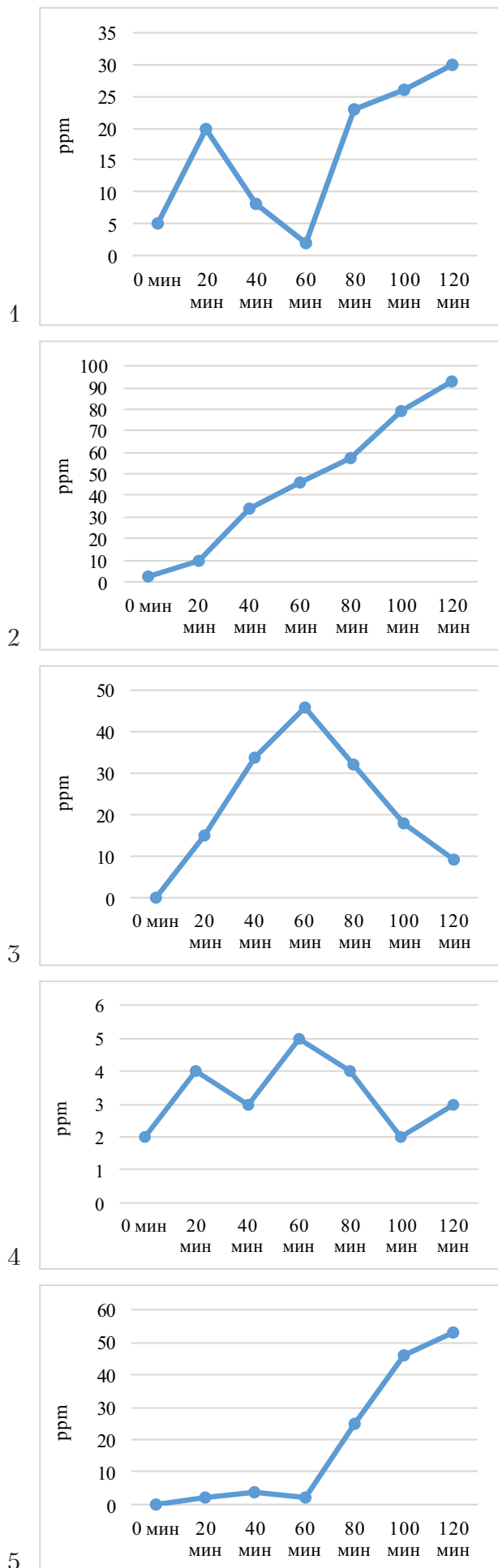
вида во всех используемых разведениях; k — количество чашек данного разведения; v — объем суспензии, нанесенной на чашку; n — степень разведения). Бактериальный состав оценивали через 48, 72, 96 часов [2].

Данное исследование прошло этическую экспертизу. Обследование больных осуществлялось при обязательном подписании ими информированного добровольного согласия согласно приказа № 390н Минздрава России от 23 апреля 2012 г.

Статистическая обработка включала расчет средних величин (M), стандартного отклонения (σ), ошибки средней ($\pm m$). При сравнении величин в группах использовали коэффициент Стьюдента. Также определяли вероятность ошибки (p). Межгрупповые различия считали статистически значимыми при вероятности справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различия между группами ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

В исследование было включено 76 пациентов с установленным диагнозом ЖКБ. Все больные были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили 48 (63,2%) пациентов с I (предкаменной) стадией ЖКБ, средний возраст — $41,2 \pm 1,7$ лет. 2-ю группу — 28 (36,8%) пациентов со II и III стадиями ЖКБ (камни в желчном пузыре, хронический калькулезный холецистит), средний возраст — $53,6 \pm 1,3$ лет. При обследовании больных наиболее частыми клиническими симптомами СИБР были метеоризм у 38 (79,2%) больных I стадией ЖКБ и у 20 (71,4%) больных II и III стадиями ЖКБ, диарея — у 34 (70,8%) и 19 (67,9%), боли или дискомфорт в правой подвздошной области — у 29 (60,4%) и 17 (60,7%), общая слабость и быстрая утомляемость — у 40 (83,3%) и 22 (78,6%), похудание — у 23 (47,9%) и 12 (42,9%) больных соответственно. При объективном исследовании выявлен метеоризм — у 35 (72,9%) больных I стадией ЖКБ и у 13 (46,4%) больных II и III стадиями ЖКБ, болезненность в точке Поргеса — у 41 (85,4%) и 23 (82,1%), положительный симптом Образцова — у 36 (75%) и 19 (67,9%) больных соответственно. При копрологическом исследовании у больных I стадией



ЖКБ выявлена стеаторея в 83,3% случаев, креаторея — в 62,4%, амилорея — в 51,7%. У больных II и III стадиями ЖКБ аналогичные изменения в анализах кала выявлены в 87,5%, 73% и 64,8% случаев соответственно.

Из инструментальных методов обследования всем больным проводилась колоноскопия и ряду больных (76,3%) — ирригоскопия. При эндоскопическом исследовании кишечника выявлена зияющая щель илеоцекального клапана у 10 (20,8%) больных I стадией ЖКБ и у 7 (25%) больных II и III стадиями ЖКБ. При ирригоскопии — бариевая взвесь по мере заполнения кишечника легко проникает и в дистальные отделы подвздошной кишки у 21 (43,75%) больных I стадией ЖКБ и у 14 (49% больных II и III стадиями ЖКБ. Эти данные свидетельствуют о нарушении функции баугиниевой заслонки у обследованных нами больных.

У 86,8% больных, связанных с разными причинами, был выявлен СИБР. Прирост концентрации водорода в выдыхаемом воздухе в течение 1-го часа исследования у больных I стадией ЖКБ составил в среднем $28,25 \pm 7,79$ ppm ($p < 0,05$), у больных II и III стадиями ЖКБ — $23,41 \pm 7,18$ ppm ($p < 0,05$), по сравнению с исходным уровнем. При этом у 26,4% больных СИБР был при сохраненной функции илеоцекального клапана — наблюдалось 2 пика концентрации водорода, тонкокишечный и толстокишечный (рис. 1). В большинстве случаев (у 73,6% больных) СИБР был обусловлен недостаточностью илеоцекального запирательного аппарата и характеризовался прогрессирующим ростом концентрации водорода в выдыхаемом воздухе, начавшимся ранее 60-й минуты

Рисунок 1-5. Типы водородных кривых у больных ЖКБ:

- 1 – СИБР при сохраненной функции илеоцекального клапана;
- 2 – СИБР при нарушенной функции илеоцекального клапана;
- 3 – СИБР в сочетании с нарушением толстокишечной микрофлоры;
- 4 – изолированный дисбиоз толстой кишки;
- 5 – нормальная кривая

Figure 1-5. Types of hydrogen schedule in patients with cholelithiasis:

- 1 – the bacterial overgrowth syndrome with preserved function of the ileocecal valve;
- 2 – the bacterial overgrowth syndrome with impaired function of the ileocecal valve;
- 3 – the bacterial overgrowth syndrome in combination with colon dysbiosis;
- 4 – colon dysbiosis;
- 5 – normal schedule

исследования, без последующего снижения (рис. 2). Наши данные согласуются с результатами исследований Мартынова В.А. и соавт. (2015), которые выявили важнейшую роль баугиниевой заслонки в формировании СИБР. Недостаточность илеоцекального клапана вызывает восходящее, а вследствие и тотальное инфицирование отделов пищеварительной системы [7]. В 55,3% случаев СИБР был в сочетании с нарушением толстокишечной микрофлоры — выявлен ранний подъем концентрации водорода с последующим снижением к 60-90 минутам исследования (рис. 3). На рис. 4 приведена плоская водородная кривая при отсутствии тонкокишечных и толстокишечных водородных пиков, отображающая дисбиоз толстой кишки (у 10,5% больных). У 13,2% больных водородная кривая была нормальной — увеличение концентрации водорода происходит с 60-й минуты исследования вследствие попадания лактулозы в толстую кишку (рис. 5).

При исследовании микрофлоры толстой кишки, в целом, у 72 больных (94,7%) был выявлен дисбиоз. При этом дефицитный дисбиоз, связанный с уменьшением лактобактерий, был установлен у 25 (52,1%) больных I стадией ЖКБ и у 20 (71,4%) больных II и III стадиями ЖКБ, бифидобактерий — у 22 (45,8%) и у 21 (75%), полноценных кишечных палочек — у 15 (31,3%) и у 7 (25%) больных соответственно. Патогенный дисбиоз, связанный с увеличением лактозонегативных кишечных палочек был зарегистрирован у 17 (35,4%) больных I стадией ЖКБ и у 10 (35,7%) больных II и III стадиями ЖКБ, гемолитических кишечных палочек — у 15 (31,3%) и 5 (17,9%) больных соответственно. У многих больных при обеих стадиях ЖКБ в кале высевался золотистый стафилококк и другие виды стафилококков, дрожжевые грибки и различные условно-патогенные энтеробактерии.

Известно, что уменьшение количества лактобацилл и бифидобактерий приводит к замедлению утилизации биологически активных соединений и усилению бродильных и гнилостных процессов, что способствует увеличению газообразования в кишечнике. Повышение давления в толстой кишке, как известно, способствует функциональной недостаточности илеоцекального клапана, что приводит к цекоилеальному рефлюксу [1]. В свою очередь, цекоилеальный рефлюкс способствует росту внутрипросветного давления в тонкой кишке (ТК), что приводит к застойным явлениям в выше расположенных отделах пищеварительного тракта — 12-перстной кишке, панкреатобилиарной системе и желудке [7]. При СИБР на фоне недостаточности илеоцекального клапана происходит дислокация толстокишечной микрофлоры в ТК, при этом некоторые виды микроорганизмов (кишечные палочки, бактероиды и клостридии) могут приобретать свойства условно-патогенной флоры [1].

У 55,3% больных ЖКБ выявлено сочетание СИБР с дисбиозом толстой кишки. В этих случаях, вероятно, даже при изначально сохраненной функции илеоцекального запирающего аппарата, будет иметь место цекоилеальный рефлюкс, что может постоянно усугублять имеющиеся нарушения в ТК. Контаминация фекальной микрофлорой ТК приводит к местным и общим патологическим процессам, таким как снижение барьерной функции и повреждение слизистой оболочки ТК, воспалительные изменения, снижение активности пищеварительных ферментов, нарушение секреции, бактериальный гидролиз белков с образованием аммиака и кетонных тел, окисление жирных кислот, образование короткоцепочечных жирных кислот. Все это способствует системным нарушениям в результате недостаточного усвоения питательных веществ и проявляется диареей, стеатореей, похуданием, недостаточностью жирорастворимых витаминов, что и было выявлено у обследованных нами больных ЖКБ. Длительное течение и отсутствие лечения СИБР может приводить к развитию эндогенной интоксикации [8, 10, 14, 15].

Логично предположить, что в большей степени при цекоилеальном рефлюксе страдает дистальный отдел ТК. Вследствие СИБР в дистальном отделе подвздошной кишки и толстокишечного дисбиоза происходят существенные изменения в энтерогепатической циркуляции желчных кислот (ЖК), что служит важным звеном в патогенезе ЖКБ. При СИБР происходит нарушение нормального всасывания ЖК, характерна при этом преждевременная деконъюгация и всасывание ЖК, что приводит к уменьшению их содержания в желчи [3]. В свою очередь, уменьшение ЖК в желчи снижает ее антибактериальные свойства, что приводит к активизации условно-патогенной микрофлоры и развитию СИБР [6]. СИБР также может служить первоначальным звеном в механизме бактериальной транслокации [13]. Имеются микроорганизмы, которые более предрасположены к транслокации ввиду их лучшей способности к адгезии к кишечному эпителию (кишечная палочка, клебсиеллы, энтерококки). Эта бактериальная флора способна проникать даже через гистологически нормальную слизистую оболочку кишечной стенки, попадая затем в гепатобилиарную систему и повышая литогенность желчи.

Заключение

У 86,8% больных ЖКБ выявляется СИБР, сопровождающийся многочисленными субъективными и объективными клиническими проявлениями. В большинстве случаев (у 73,6% больных) СИБР возникал на фоне недостаточности илеоцекального запирающего аппарата (у 75% больных при I стадии ЖКБ и у 82,1% при II и III стадиях ЖКБ).

Выявленный у 94,7% больных ЖКБ толстокишечный дисбиоз способствует цекоилеальному рефлюксу, усугубляет развитие СИБР. При этом дефицитный дисбиоз был более выражен у больных II и III стадиями ЖКБ, а патогенный — у больных I стадией ЖКБ. Суммируя факты, известные нам из литературы, и результаты собственных исследований, можно констатировать, что, с одной стороны, развитию СИБР способствует ЖКБ вследствие снижения антибактериальных свойств желчи, а с другой — СИБР усугубляет течение ЖКБ, вызывая нарушение энтерогепатической циркуляции ЖК. Можно полагать, что в свете полученных данных получают новое объяснение механизмы холелитиаза, и будут разработаны эффективные способы его профилактики.

Конфликт интересов/Conflict of interests

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

Список литературы / References:

- Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процессов пищеварения и всасывания. Поликлиника. 2009; 2: 38-40.
Ardatskaya M.D. The bacterial overgrowth syndrome and disturbances of the processes of digestion and absorption. Polyclinica. 2009; 2: 8-40 [in Russian].
- Вахрушева Н.В., Вахрушев Я.М. Сравнительная оценка терапевтической эффективности лактазы при первичной и вторичной гиполактазии тонкого кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2006; 5: 59-62.
Vakhrusheva N.V., Vakhrushev Ya.M. Comparative evaluation of the therapeutic efficacy of lactase in the primary and secondary hypolactasia in the small intestine. Experimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2006; 5: 59-62 [in Russian].
- Кошурникова А.С. Роль микробиоты верхних отделов пищеварительного тракта в генезе гормонально-метаболических расстройств. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016; 125(1): 91-93.
Koshurnikova A.S. The role of the microbiota of the upper digestive tract in the genesis of hormone-metabolic disorders. Experimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2016; 125 (1): 91-93 [in Russian].
- Логинов А.С., Парфенов А.И. Болезни кишечника: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2000. 632 с.
Loginov A.S., Parfyonov A.I. Bowel diseases: a guide for physicians. M.: Medicine, 2000. 632 p. [in Russian].
- Логинов А.С., Парфенов А.И., Чижикова М.Д. Болезни илеоцекального угла, методы диагностики. Российский гастроэнтерологический журнал. 2000; 1: 56-63.
Loginov A.S., Parfyonov A.I., Chizhikova M.D. Diseases of the ileocecal angle, diagnostic methods. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii. 2000; 1: 56-63 [in Russian].
- Маевская Е.А., Черемушкин С.В., Кривобородова Н.А. и др. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: от последних научных данных к рутинной практике. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013; 5: 29-40.
Maevskaya E.A., Cheremushkin S.V., Krivoborodova N.A. et al. The bacterial overgrowth syndrome in the small intestine: from the latest scientific data to routine practice. Clinicheskie perspektivy gastroenterologii, hepatologii. 2013; 5: 29-40 [in Russian].
- Мартынов В.Л., Хайрдинов А.Х., Казарина Н.В. Недостаточность баугиниевой заслонки, как причина синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки. Медицинский альманах. 2015; 1(36): 46-50.
Martynov V.L., Khairdinov A.H., Kazarina N.V. Lack of the ileocecal valve, as the cause of the bacterial overgrowth syndrome in the small intestine. Medicinskiy almanakh. 2015; 1 (36): 46-50 [in Russian].
- Мечетина Т.А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке после холецистэктомии: диссертация ... канд. мед. наук. Москва, 2011. 107 с.
Mechetina T.A. The bacterial overgrowth syndrome in the small intestine after cholecystectomy: dissertation of the candidate of medical sciences. Moscow, 2011. 107 p. [in Russian].
- Немцов Л.М. Синдром избыточного бактериального роста: актуальные вопросы диагностики и менеджмента. Вестник ВГМУ. 2015; 14(2): 5-15.
Nemcov L.M. The bacterial overgrowth syndrome: pressing questions of diagnosis and management. Vestnik VGMU. 2015; 14(2): 5-15 [in Russian].
- Парфенов А.И. Энтерология: Руководство для врачей. 2-е издание, переработанное и дополненное. М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2009. 880 с.
Parfyonov A.I. Enterology: a guide for physicians. 2nd edition, revised and enlarged. M.: ООО "Medical News Agency", 2009. 880 p. [in Russian].
- Плотникова Е.Ю., Краснова М.В., Баранова Е.Н. и др. Непрошенные гости: избыточный бактериальный рост в тонкой кишке. Что делать? Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2013; 1: 36-41.
Plotnikova E.Yu., Krasnova M.V., Baranova E.N. et al. Uninvited guests: the small bacterial overgrowth syndrome in the small intestine. What to do? Consilium Medicum. Gastroenterologiya. 2013; 1: 36-41.
- Сайфутдинов И.М. Эндоскопическая диагностика и лечение функциональной патологии илеоцекальной области. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2006. 23 с.
Saifutdinov I.M. Endoscopic diagnosis and treatment of functional pathology of the ileocecal region. Synopsis of the dissertation of the candidate of medical sciences. Kazan, 2006. 23 p. [in Russian].
- Щербинина М.Б., Гладун В.Н., Фещенко С.И. и др. Взаимосвязь морфологических изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и микробной контаминации кишечника при холелитиазе. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 4: 11-15.
Sherbinina M.B., Gladun V.N., Feshenko S.I. et al. The relationship between the morphological changes in the mucosa of the duodenum and intestinal microbial contamination in cholelithiasis. Experimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2011; 4: 11-15 [in Russian].
- Ledochowski M., Ledochowski E., Eisenmann A. Hydrogen Breath tests. Innsbruk: Akademie, 2008. 59 p.
- Zaidel O., Lin H.C. Uninvited Guests: The Impact of Small Intestinal Bacterial Overgrowth on Nutritional Status. Practical Gastroenterology. 2003: 27-34.

A

Статья получена/Article received 27.01.2017 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
02.03.2017 г.

В.П. Михин¹, Ю.В. Масленникова*¹, М.М. Лукьянов²

¹ — ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, кафедра внутренних болезней № 2, Курск, Россия

² — ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

СТРУКТУРА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ И АНТИ-ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА (ДАННЫЕ РЕГИСТРА РЕКВАЗА ФП-КУРСК)

V.P. Mikhin¹, Yu.V. Maslennikova*¹, M.M. Loukianov²

¹ — Kursk state medical university, Kursk, Russia

² — Federal State Institution National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND ISCHEMIC HEART DISEASE: HOSPITALIZATION STRUCTURE AND ANTITHROMBOTIC THERAPY (RECVASA AF-KURSK REGISTRY)

Резюме

Цель исследования оценить особенности госпитализации больных ФП в сочетании с ИБС в отделения общетерапевтического профиля многопрофильного стационара, частоту осложнений различных форм ФП, проанализировать терапию антикоагулянтами и дезагрегантами на догоспитальном, госпитальном и постгоспитальном этапах на основе регистра. **Материал и методы.** В проспективный госпитальный регистр РЕКВАЗА ФП-Курск включено 502 пациента, из них исследовано 480 пациентов, госпитализированных в Больницу скорой медицинской помощи г. Курска за период с 01.06.2013 по 31.05.2014 с диагнозом ФП в сочетании с ИБС в отделения общетерапевтического профиля. Через 2-3 года после референсной госпитализации, у выживших пациентов (n=293) проводился сбор сведений о принимаемых препаратах после телефонного или очного контакта с больными, а также их родственниками, лечащими врачами. **Результаты.** В исследование включено 480 человек, из них 261 женщина и 219 мужчин, средний возраст — 70,4 ± 10,3 лет. Наибольшее число пациентов с ФП находилось на лечении в отделениях кардиологии и терапии. Во всех отделениях преобладали больные с постоянной ФП, за исключением кардиологии, где наибольшей была доля пациентов с персистирующей ФП. Доля МИ и ИМ составила 39,4% и 29,8% случаев, соответственно. Случаев экстренной госпитализации зафиксировано 56,8%, из них в 28,6% — по поводу ФП. Среди больных с разными формами ФП различий в частоте экстренных госпитализаций не выявлено (p>0,05). По направлению поликлиники госпитализировано 38% пациентов, из них 41% по поводу ФП (p=0,007). Во всех блоках основная причина госпитализации — сердечно-сосудистые заболевания. У больных с ФП и ИБС прогностически значимая терапия антикоагулянтами на амбулаторном этапе назначалась в 5,3%. К моменту выписки из стационара частота применения антикоагулянтов увеличилась до 26,5% (p=0,0001); среди больных с постоянной ФП антикоагулянты применяются значимо чаще — в 30% случаев, в сравнении с другими формами ФП. На постгоспитальном этапе сохраняется низкая доля применения антикоагулянтов (20%). При этом в 20% на догоспитальном этапе, 74,2% на момент выписки и 64,5% случаев на постгоспитальном этапе вместо антикоагулянтов необоснованно назначались дезагреганты. **Заключение.** По данным проспективного регистра РЕКВАЗА ФП-Курск больные с ФП в сочетании с ИБС госпитализируются в стационар, в основном, по причине ССЗ, половина из них по экстренным показаниям. МИ и ИМ у этой категории пациентов достигает трети случаев. Отмечается низкая частота назначения антикоагулянтов на всех этапах лечения (5,3% на догоспитальном, 26,5% на момент выписки и 20,2% на постгоспитальном этапах), необоснованно заменяемая терапией дезагрегантами. На госпитальном и постгоспитальном этапах отмечается достоверно более частое применение как антикоагулянтов, так и дезагрегантов в сравнении с догоспитальным этапом.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, структура госпитализации, антитромботическая терапия, антикоагулянты, антиагреганты, регистр

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

Для цитирования: Михин В.П., Масленникова Ю.В., Лукьянов М.М. СТРУКТУРА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ И АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА (ДАННЫЕ РЕГИСТРА РЕКВАЗА ФП-КУРСК). Архив внутренней медицины. 2017; 7(3): 217-223. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-217-223

Abstract

Study objective. To assess the peculiarities of hospitalization of patients with AF in combination with CHD in the departments of the general therapeutic profile of a multidisciplinary hospital, the frequency of complications of various forms of AF, to analyze anticoagulant (AC) and antiplatelet (AP) therapy in prehospital (PreH), hospital and post-hospital (PostH) stages of treatment based on the register. **Material and methods.** 502 patients were included in the prospective hospital registry RECVASA AF-Kursk, 480 of which with the diagnosis of AF in combination with ischemic heart disease were hospitalized in the therapeutical departments of Kursk Emergency Hospital during the period from 01.06.2013 to 31.05.2014. 2-3 years after the referral hospitalization, information about the drugs taken was collected after telephone or face-to-face contact with survived patients ($n = 293$), as well as their relatives, treating doctors. **Results.** The study included 261 women and 219 men, with an average age of 70.4 ± 10.3 years. The greatest number of patients with AF was treated in the departments of cardiology and therapy. In all departments, patients with a permanent AF prevailed, with the exception of cardiology, where the proportion of patients with persistent AF was the greatest. The share of stroke and MI was 39.4% and 29.8%, respectively. The cases of emergent hospitalizations recorded 56.8%, 28.6% of them — because of the AF. Among patients with different forms of AF, there were no differences in the frequency of emergent hospitalizations ($p > 0.05$). The polyclinic directed 38% of patients, 41% of AF ($p = 0.007$). In all cases, the main cause of the hospitalization was cardiovascular disease (CVD). In patients with AF and IHD, prognostically significant AC therapy at the outpatient stage was assigned in 5.3%. By the time of discharge from hospital, the frequency of application of AC increased to 26.5% ($p = 0.0001$); Among patients with a permanent AF, AC are used significantly more often — in 30% of cases, in comparison with other forms of AF. At the PH stage, there remains a low share of AC (20%). At the same time in 20% of the PreH stage, 74.2% at the time of discharge and 64.5% of the cases at the PostH stage, instead of AC, AP were unreasonably prescribed. **Conclusion.** According to the prospective registry RECVASA AF-Kursk patients with AF in combination with IHD are hospitalized in the hospital, mainly because of CVD, half of them for emergent indications. Stroke and MI in this category of patients reaches a third of cases. There is a low frequency of prescribing AC at all stages of treatment (5.3% in PreH, 26.5% at discharge and 20.2% in PostH stages), unjustifiably replaced with AP therapy. At the hospital and PostH stages, significantly more frequent use of both AC and AP is observed in comparison with the PreH stage.

Key words: atrial fibrillation, ischemic heart disease, hospitalization structure, antithrombotic therapy, anticoagulants, antiplatelets, registry

For citation: Mikhin V.P., Maslennikova Yu.V., Loukianov M.M. PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND ISCHEMIC HEART DISEASE: HOSPITALIZATION STRUCTURE AND ANTITHROMBOTIC THERAPY (RECVASA AF-KURSK REGISTRY). Archive of internal medicine. 2017; 7(3): 217-223. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-217-223

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-217-223

АК — антикоагулянты, ДА — дезагреганты, ДГ — догоспитальный этап, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КБ — кардиологический блок, МИ — мозговой инсульт, НБ — неврологический блок, НС — нестабильная стенокардия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПГ — постгоспитальный этап, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТБ — терапевтический блок, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространенной хронической суправентрикулярной аритмией, достигающей 2% в популяции, и ассоциируется с высоким риском тромбоэмболических осложнений (ТЭО) [4], оказывает негативное влияние на течение сочетанной сердечно-сосудистой патологии, особенно ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [11]. ФП превалирует среди лиц пожилого возраста, при этом лица, перенесшие мозговой инсульт (МИ) на фоне ФП имеют удвоенный риск смерти [5]. Кроме того, в связи с неуклонным, прогрессирующим течением, возрастает и частота госпитализаций среди больных ФП, что также является негативным прогностическим признаком и показателем ухудшения качества жизни пациентов [14]. Однако в Российской Федерации в настоящее время отсутствуют официальные данные о распространенности ФП [2], и остается неясной частота встречаемости ФП в сочетании с ИБС. Одним из актуальных методов исследования ФП является создание регистров, что позволяет оценивать состояние проблемы в реальной клинической практике [7], в том числе демонстрирует соответствие применяемой терапии клиническим

национальным и международным рекомендациям, согласно которым препаратами, оказывающими непосредственное положительное влияние на прогноз и профилактику тромбоэмболических осложнений, являются антикоагулянты (АК) [17, 18, 19]. При этом, по результатам многочисленных исследований [1, 3, 6], отмечается недостаточная частота назначения данной группы препаратов.

В этой связи представляется актуальной цель данной работы: оценить особенности госпитализации больных ФП в сочетании с ИБС в отделения общетерапевтического профиля многопрофильного стационара, частоту осложнений различных форм ФП, проанализировать терапию АК и дезагрегантами (ДА) на догоспитальном (ДГ), госпитальном и постгоспитальном (ПГ) этапах на основе регистра.

Материалы и методы

Исследование проведено на основе проспективного госпитального регистра РЕКВАЗА-ФП в Курске. Из 502 больных с ФП, включенных в Регистр,

в настоящее исследование включены 480 пациентов с сочетанием ФП и ИБС, госпитализированные в Курскую городскую клиническую больницу скорой медицинской помощи за период с июня 2013 по май 2014 года в отделения общетерапевтического профиля: кардиологии, неотложной кардиологии, терапии, неврологии, эндокринологии (для описания объединены в блоки — кардиологический (КБ), терапевтический (ТБ), неврологический (НБ)). Определены следующие критерии включения: наличие в диагнозе ФП, территориальное прикрепление пациентов к 4 поликлиникам, ближайшим к стационару.

Проведен анализ историй болезни: включена информация о структуре диагноза, осложнениях ФП, результатах лабораторно-инструментальных исследований, в том числе эхокардиографии, назначенном лечении. Через 2-3 года после референсной госпитализации, у выживших пациентов проводился сбор сведений о принимаемых препаратах после телефонного или очного контакта с больными, а также их родственниками, лечащими врачами в случае наличия выраженных когнитивных нарушений. Средняя длительность наблюдения составила $28,2 \pm 6,7$ месяцев. На основании полученных данных проводился расчет риска ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc и риска кровотечений по шкале HAS-BLED[3, 9, 10]. При анализе историй болезни выполнялась оценка медикаментозной терапии АК и ДА на ДГ этапе, на момент выписки из стационара и на ПГ этапе. Данные из историй болезни обработаны методами описательной статистики. Количественные данные представлены в виде среднее значение $\pm$ стандартное отклонение. Для сравнения средних величин использован t-критерий Стьюдента. Значимость различий частоты наличия признаков в группах сравнения оценивалась непараметрическим методом с использованием критерия χ^2 -критерия. Протокол исследования РЕКВАЗА разработан ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва.

Результаты

В исследование включены 261 женщина и 219 мужчин, средний возраст — $70,4 \pm 10,3$ лет. Пациенты моложе 65 лет составили 32,5% (n=156) из них 9,8% трудоспособного возраста, в возрасте от 65 до 75 лет — 33,3% (n= 160), **старше 75 лет — 34,2%** (n=164). Анализ, включенных в исследование, больных показал, что наибольшее число пациентов с ФП находилось на лечении в отделениях кардиологии и терапии. Во всех отделениях преобладали больные с постоянной формой ФП, за исключением кардиологии, где наибольшей была доля пациентов с персистирующей формой (рис. 1).

Распределение пациентов по формам ФП с учетом возрастных и гендерных характеристик представлено в таблице 1. Преобладающее число пациентов, в основном, женщины, имело постоянную и персистирующую формы ФП, а пароксизмальная ФП диагностировалась реже и чаще у мужчин.

Случаев экстренной госпитализации по направлению скорой помощи зафиксировано 56,8% (n=273), из них в 28,6% (n=78) госпитализированы по поводу ФП. Среди больных с разными формами ФП различий в частоте экстренных госпитализаций выявлено не было ($p>0,05$). В остальных случаях причины экстренной госпитализации следующие: 5% (n=14) — артериальная гипертензия (АГ), 29% (n=79) — нестабильная стенокардия (НС) и инфаркт миокарда (ИМ), 28,6% (n=78) — острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), 9% (n=25) — по другим причинам, включая сахарный диабет (СД) в стадии декомпенсации и болезни легких. По направлению поликлиники госпитализировано 38% пациентов (n=182), из них 41% по поводу ФП (n=75) ($p=0,007$).

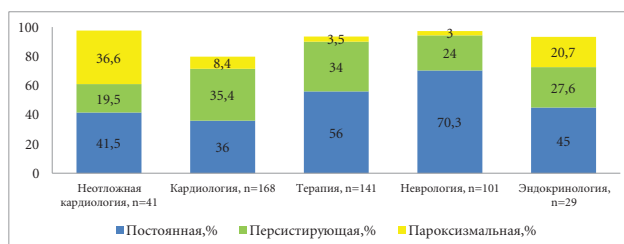


Рисунок 1. Количество пациентов, госпитализированных в отделения за годовой период включения с учетом форм ФП

Figure 1. Number of patients, hospitalized in departments during 1 year of follow-up, according to forms of AF

Таблица 1. Распределение пациентов по формам ФП с учетом возрастных и гендерных характеристик

Table 1. Distribution of patients with different forms of AF, according to age and sex

Форма ФП/ Form AF	Возраст, лет/ Age, years $\pm$ σ	Муж- чины/ Men, %	Жен- щины/ Women, %
Постоянная/ Constant, n= 241	72,2 $\pm$ 9,8	43	57**
Персистирующая/ Persistent, n=168	69,4 $\pm$ 10,2	43	57**
Пароксизмальная/ Paroxysmal, n=43	67,7 $\pm$ 10,2	58*	42
Впервые выявлена/ First identified, n=17	65 $\pm$ 9,2	57,9	42,1
Не указана/ Not specified, n=11	65,8 $\pm$ 14,1	64,3	35,7

Примечание: * $p=0,034$ и $p=0,04$ среди мужчин по сравнению с постоянной и персистирующей ФП, соответственно; ** $p=0,034$ и $p=0,04$ среди женщин с постоянной и персистирующей ФП по сравнению с пароксизмальной ФП.

В таблице 2 указана структура причин госпитализации больных в блоки общетерапевтического профиля. Во все блоки основной причиной госпитализации являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ).

Из 480 пациентов с ФП и ИБС 33,5% находились на лечении по поводу ФП¹, 56% по поводу ССЗ³. За период после выписки из стационара повторно госпитализировано по поводу ФП² 22%, по поводу ССЗ⁴ 34,5% пациентов ($p_{1,2}=0,0001$, $p_{3,4}=0,0001$).

Сочетание ФП с ИБС, АГ и ХСН установлено в большинстве случаев, реже выявляется сочетание ФП с ИБС и пороком сердца (таблица 3).

Распространенность постоянной формы ФП среди пациентов с ХСН увеличивается в соответствии с ростом функционального класса (ФК) ХСН, от 5% при I ФК по NYHA и до 20–50% при III и IV ФК ХСН [13]. При оценке тяжести ХСН у больных ФП и ИБС выявлено, что среди пациентов с пароксизмальной⁵ ФП тяжелая ХСН III–IVФК устанавливалась в 42%, с персистирующей² ФП в 38%, с постоянной¹ ФП в 63% ($p_{1,2}=0,0001$, $p_{1,3}=0,01$, $p_{2,3}=0,8$). По результатам эхокардиографии, проведенной в стационаре 157 пациентам с ХСН III–IVФК, снижение фракции выброса менее 45% выявлено у 30 человек (19%), из них 20 страдало постоянной, 6 — персистирующей, 2 — пароксизмальной ФП. Соответствие тяжести клинических проявлений ХСН ультразвуковым данным выявлено среди пациентов с постоянной формой ФП ($p=0,11$), результаты ЭХО-КГ и клинической картины разнились у больных с персистирующей ($p=0,014$), пароксизмальной ($p=0,004$) формами ФП.

На момент референсной госпитализации доля лиц, перенесших мозговой инсульт (МИ), составила 39,4% ($n=95$) при постоянной¹ ФП, 20% ($n=35$) и 14% ($n=6$) при персистирующей² и пароксизмаль-

ной³ формах соответственно ($p_{1,2}=0,0001$, $p_{1,3}=0,002$, $p_{2,3}=0,4$). Инфаркт миокарда (ИМ) любой давности перенесли 29,8% ($n=77$) больных с постоянной¹ формой ФП, 22,4% ($n=40$) и 58% ($n=29$) с персистирующей² и пароксизмальной³ формами ФП соответственно ($p_{1,2}=0,09$; $p_{1,3}$ и $p_{2,3}=0,0001$). Всего ИМ перенесли 32% пациентов, МИ — 29,4% (в 70% ишемического характера), диагноз ТЭЛА установлен в 3,5% случаев.

Течение фибрилляции предсердий и основного заболевания сочеталось со следующей сопутствующей патологией: заболевания щитовидной железы составили 13,3%, СД — 25,3%, хронические заболевания легких — 11,2%, эрозивный гастрит и язвенная болезнь — 4,9%, массивные кровотечения в анамнезе — 2%, онкологические заболевания — 3,2%, болезни почек — 18%. Доля сахарного диабета у больных с различными формами ФП составила 30,7% случаев при постоянной¹ ФП, 17,5% с персистирующей² и 29,8% с пароксизмальной³ ($p_{1,2}=0,003$, $p_{1,3}=0,96$, $p_{2,3}=0,1$).

На догоспитальном этапе частота назначения АК, в целом, не превышала 5,3%, ДА — 41%. На момент выписки из стационара частота назначения АК увеличилась до 26,5% ($p=0,0001$): при постоянной¹ ФП в 30,0% случаев, при персистирующей² и пароксизмальной³ — в 17,0 и 16,3% ($p_{1,2}=0,0001$, $p_{1,3}=0,02$, $p_{2,3}=0,3$), а ДА были назначены в 74,2% случаев: при постоянной¹, персистирующей² и пароксизмальной³ формах ФП в 84,6%, 84,2% и 95,3% случаев, соответственно ($p_{1,2}=0,9$; $p_{1,3}=0,02$, $p_{2,3}=0,002$). Указания в истории болезни на наличие оценки риска тромбоэмболии по шкале CHA2DS2-VASc и риска кровотечения по HAS-BLED отсутствовали. В таблице 4 приведена частота назначения антитромботических препаратов и баллы по CHA2DS2-VASc и HAS-BLED. Расчетные значения по CHA2DS2-VASc

Таблица 2. Структура причин госпитализаций больных ФП в сочетании с ИБС в блоки общетерапевтического профиля БСМП, в % для каждого блока.

Table 2. Structure of purposes of hospitalization in patients with AF and IHD in therapeutical departments

Блок/Block	Кардиологический/ Cardiologic	Терапевтический/ Therapeutic	Неврологический/ Neurological
Основные причины госпитализации/ The main reasons for hospitalization, %	44% — ИС, ИМ 38,6% — ФП(АФ)1* 13,4% — ПИКС 4% — другие причины (Other reasons)	46,5% — ФП (АФ)2* 17% — АГ 15% — СД 9,4% — болезни легких (Diseases of the lungs) 12,1% — другие причины (Other reasons)	85,2% — ОНМК (Acute disorders of cerebral circulation) 12% — церебральный атеросклероз (Cerebral atherosclerosis) 2,8% — другие причины (Other reasons)

Примечание: ИС — нестабильная стенокардия/Unstable angina, ИМ — инфаркт миокарда/ Myocardial infarction, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз/Postinfarction cardiosclerosis, АГ — артериальная гипертензия/Arterial hypertension; * $p_{1,2}=0,2$

Таблица 3. Структура сочетанной сердечно-сосудистой патологии у больных, включенных в исследование

Table 3. Structure of comorbid cardiovascular diseases in patients, included in the study

Больные с ФП/Patients with AF			
ИБС + АГ + ХСН/ CHD + AH + CHF 79%	ИБС + АГ + ХСН + порок сердца/ CHD + AH + CHF + heart disease 9,8%	ИБС + ХСН/ CHD + CHF 7,7%	Др. сочетания ССЗ/ Other combinations of CVD 3,5%

Таблица 4. Назначения антитромботических препаратов в кардиологическом, терапевтическом, неврологическом блоках

Блоки/Blocks	Антикоагулянты/ Anticoagulant	Дезагреганты/ Antiplatelet	CHA2DS2-VASc	HAS-BLED
1. Кардиологический/ Cardilogic, n=209	28%*	74,3%	4,44±1,6	1,3±0,8
2. Терапевтический/ Therapeutic, n=170	13%	78,8%	4,5±1,6	1,5±0,9
3. Неврологический/ Neurological, n=101	44,5%*	65,3%	6,23±1,3**	2,4±0,8**

Примечание: *p<0,001 по сравнению с частотой назначения антикоагулянтов в терапевтическом, кардиологическом блоке.
**p<0,001 по сравнению с баллами по CHA2DS2-VASc и HAS-BLED в терапевтическом, кардиологическом блоке. Геморрагический инсульт перенесли 2 пациента НБ.

демонстрируют очень высокий риск ТЭО у исследуемых больных, при этом риск кровотечения остается невысоким, из чего следует, что почти всем пациентам должны назначаться АК [12, 15]. Обращает внимание недостаточная частота назначения АК в отделениях, однако, в КБ и НБ она была значимо выше. Во всех отделениях ДА назначают в большинстве случаев — от 65% до 79%.

Частота назначения антитромботической терапии (АК, ДА) на постгоспитальном этапе оценена у 293 (92,4%) из выживших пациентов. С 24 (5,6%) пациентами установить контакт не удалось. При оценке частоты назначения АК и ДА на постгоспитальном этапе установлено, что частота назначения АК в целом составляет не более 20,2%, при этом распределение соответственно формам ФП было следующим: 24% при постоянной¹, 18% при персистирующей² и пароксизмальной³ ($p_{1,2}=0,3$, $p_{1,3}=0,8$, $p_{2,3}=0,6$) (рис. 2). ДА применяются чаще — в 57% случаев: при постоянной ФП — в 64%, персистирующей — в 50,4%, пароксизмальной — 54% ($p_{1,2}=0,04$, $p_{1,3}=0,8$, $p_{2,3}=0,9$). После выписки частота применения анти- тромботических препаратов в амбулаторных условиях в целом была следующей: снизилась доля назначения ДА с 74,2% до 64,5% ($p=0,006$), АК назначают в прежнем объеме — 20,2% ($p=0,9$). АК и ДА на постгоспитальном этапе применяются значимо чаще на в сравнении с ДГ этапом ($p=0,0001$ для АК и ДА).

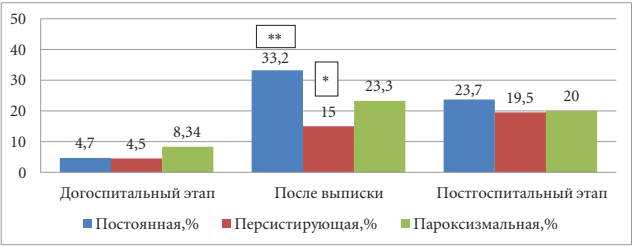


Рисунок 2. Назначение АК у пациентов с различными формами ФП в сочетании с ИБС на различных этапах оказания медицинской помощи.
Figure 2. Anticoagulant therapy in patients with different forms with AF and IHD at various stages of medical care

Примечание: *p=0,02 в сравнении с ДГ этапом для персистирующей ФП, **p=0,0001 и p=0,03 в сравнении с ДГ и ПГ этапами, соответственно, для постоянной ФП

Обсуждение

В настоящем исследовании в рамках регистра РЕК- ВАЗА ФП — Курск изучены больные с сочетанием ФП и ИБС. Выявлено, что большинство пациентов — лица пожилого возраста, среди которых преобладает постоянная форма ФП, сочетанная и с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями — АГ, ХСН, большинство больных с персистирующей ФП наблюдалось в отделении кардиологии. Также обращает внимание распространенность тяжелой ХСН, особенно среди больных с постоянной ФП в 63% случаев. Доля сопутствующей патологии, особенно, СД составляет 1/4 случаев и значимо выше среди пациентов с постоянной ФП [16].

Среди больных с сочетанием ФП и ИБС доля экстренных госпитализаций достигает половины случаев, из них 28% случаев по поводу ФП. Различий в частоте госпитализации больных с разными формами ФП не выявлено. В КБ и ТБ одной из ведущих причин госпитализации, помимо ССЗ, является ФП, в НБ — МИ.

Обращает внимание высокая частота осложнений. Всего доля ИМ и МИ составила 1/3. При этом выявлено, что доля ИМ значимо выше среди больных, страдающих пароксизмальной и постоянной ФП, а доля МИ больше среди больных с постоянной ФП [2]. Наличие выраженной коморбидности позволяет предположить, что в будущем среди изученной когорты больных увеличится доля пациентов с постоянной формой ФП, что окажет влияние и на течение ХСН и на уровень смертности [8].

Риск ТЭО составил более 4 баллов по CHA₂DS₂-VASc, а в НБ был максимальным — 6,23 балла, при этом согласно шкале HAS-BLED риск кровотечения не превышал 2,4 баллов. Несмотря на высокий процент осложнений, как в стационаре, так и на этапе поликлиники, меры профилактики тромбоэмболий проводятся не в полном объеме [9]: доля назначения антикоагулянтов составляет менее четверти случаев, независимо от формы фибрилляции предсердий. Однако отмечается некоторая положительная динамика назначения антикоагулянтных препаратов от 5,3% на догоспитальном этапе до 26,5% на момент выписки из стационара. Частота назначения АК

в НБ достигает 44,5%, а в КБ и ТБ антикоагулянты назначались в 28% и 13% случаев. На постгоспитальном этапе, через 2-3 года после выписки частота назначения АК составила всего 20,2%. На трех этапах лечения чаще всего использовались ДА в 41%, 74,2% и 64,5% случаев на догоспитальном этапе, на момент выписки и на постгоспитальном этапе, соответственно. ДА назначались значительно чаще, чем АК, что было необоснованным и не соответствует клиническим рекомендациям.

Заключение

По данным госпитального регистра РЕКВАЗА-ФП в Курске выявлено, что пациенты с ФП и ИБС страдают тяжелыми коморбидными заболеваниями. Доля больных ФП и ИБС, госпитализированных по поводу ФП от числа экстренных госпитализаций составила 28%, от числа плановых — 41%. Мозговой инсульт и инфаркт миокарда у этой категории пациентов достигает трети случаев. При этом уровень смертности от МИ и его последствий в стационаре выше, чем после выписки. Среди больных с постоянной формой ФП наблюдается высокая встречаемость МИ, тяжелой ХСН и СД.

На ДГ этапе АК назначены менее чем в 5,3% случаев, а на момент выписки из стационара — в 26,5% случаев, и в 21% через 2-3 года после выписки из стационара. При оценке лечения в отделениях выявлено, что АК чаще всего назначаются в НБ, реже в КБ и ТБ. На всех этапах лечения преимущественно назначаются ДА, что является необоснованным, учитывая высокий риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc. Частота назначения антитромботической терапии на ДГ этапе составляет не более половины случаев, при этом АК назначались в 5,3% случаев, а ДА в 41%. По сравнению с ДГ увеличилась частота назначения и АК и ДА до 26,5% и 96% случаев. На ПГ этапе частота назначения АК осталась прежней, но достоверно снизилась частота назначения ДА до 64,5% случаев, при этом существенно превышает частоту назначения и АК и ДА на ДГ этапе ($p=0,0001$ для АК и ДА). У больных с сочетанием ФП и ИБС ДА назначались необоснованно чаще, чем АК, что не соответствует клиническим рекомендациям.

Конфликт интересов/Conflict of interests

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

Список литературы / References:

- Сулимов В.А., Напалков Д.А., Соколова А.А. и др. Антикоагулянтная терапия в реальной клинической практике: данные ретроспективного одномоментного исследования. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015; 11(2):116-123.
- Бокерия, Л.А., Ступаков И.Н., Самородская И.В. Результаты эпидемиологического исследования «Структура болезней системы кровообращения и потребность в отдельных видах специализированной лечебно-диагностической помощи среди взрослых пациентов, обратившихся за медицинской помощью в государственные медицинские учреждения». Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2007; 5: 4–8.
- Бокерия Л.А. Results of epidemiological study «The Pattern of Circulatory Diseases and a Need for Some Types of Specialized Medical and Diagnostic Aid Among Adult Patients Resorting to State Health Care Facilities for Medical Aid». Grudnaya i serdечно-sosudistaya chirurgia. 2007; 5: 4-8 [in Russian].
- Гиляров М.Ю., Константинова Е.В. Фибрилляция предсердий как фактор риска ишемического инсульта. Consilium Medicum. 2015; 17(9): 16-19.
- Гиляров М.Ю., Константинова Е.В. Atrial fibrillation as a risk factor for ischemic stroke. Consilium Medicum. 2015; 17(9): 16-19 [in Russian].
- Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК, ВНОА, АССХ (2012). Российский кардиологический журнал. 2013; 4: 6-36.
- Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. RSC/RSSA/RACVS guidelines. 2013; 4: 6-36 (Available at: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf) [in Russian].
- Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014; 10(4): 366-377.
- Loukianov M.M., Boytsov S.A., Yakushin S.S. et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of «atrial fibrillation» in real outpatient practice (according to data of registry of cardiovascular diseases, RECVASA). Ration Pharmacother. Cardiol. 2014; 10(4): 366-377 [in Russian].
- Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко Н.П. и др. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПРОФИЛЬ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 2: 35-39.
- Martsevich S.Y., Navasardyan A.R., Kutishenko N.P. et al. Studying atrial fibrillation on the basis of PROFILE registry. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014; 2: 35-39 [in Russian].
- Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Лукьянов М.М. и др. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013; 1: 4-9.
- Boytsov S.A., Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Drozdova L.Yu., Lukyanov M.M. et al. Registers in cardiology: their principles, rules, and real-word potential. 2013; 1: 4-9 [in Russian].
- Andersson T., Magnuson A., Bryngelsson I.L. et al. All-cause mortality in 272, 186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. Euro Heart J. 2013; 34: 1061-1067.
- ANA/ASA Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. Stroke. 2014; 45: 3754-3832.

10. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Europace. 2016; 18(11): 1609-1678.
11. Chamberlain A.M., Redfield M.M., Alonso A., Weston S.A., Roger V.L. Atrial fibrillation and mortality in heart failure: a community study. Circ. Heart Fail. 2011; 4: 740-746. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.962688. 21920917
12. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. Circulation. 2014; 129(8): 837-847. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
13. Gasparini M., Auricchio A., Metra M. et al. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. Eur. Heart J. 2008; 29: 1644-1652.
14. Haim M., Hoshen M., Reges O. et al. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. J. Am. Heart Assoc. 2015; 4(1): e001486. doi: 10.1161/JAHA.114.001486.
15. Lip G.Y., Nieuwlaet R., Pisters R. et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. Chest 2010; 137: 263-272.
16. Szejewski R., Rekhraj S., Morris D., Struthers A. and D. Atrial fibrillation in diabetes: A cause for concern? Journal of Diabetes Mellitus. 2012; 2: 378-385. doi: 10.4236/jdm.2012.24059
17. Rodríguez-Mañero M., Bertomeu-González V., Cordero A. et al. Trends in clinical profile and medical treatments of atrial fibrillation patients over the last 10 years. Rev. Port. Cardiol. 2013 Feb; 32(2): 103-109.
18. Saposnik G., Kapral M.K., Liu Y. et al. Investigators of the Registry of the Canadian Stroke NetworkStroke Outcomes Research Canada (SORCan) Working Group. IScore: a risk score to predict death early after hospitalization for an acute ischemic stroke. Circulation 2011; 123: 739-749. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983353. 21300951
19. Waldo A.L., Becker R.C., Tapson V.F., Colgan K.J. Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation. J. Am. Coll. Cardiol. 2005; 46: 1729-1736.

A

Статья получена/Article received 06.04.2017 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
04.05.2017 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

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»;

«ПЕДИАТРИЯ»;

«ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ»

ОТКРЫТ ПРИЕМ ТЕЗИСОВ НА 2017 ГОД!

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

Не упустите возможность стать активным участником конференции!

Организационный комитет конференции

Г.Ш. Сафуанова¹, Г.А. Гайсарова², Е.Г. Царева²,
Э.Р. Гафарова*¹, А.Ю. Грабарь¹, Н.Р. Рябчикова¹

¹ — ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия

² — ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова, Уфа, Россия

ИСТИННАЯ ПОЛИЦИТЕМИЯ, ВЫЯВЛЕННАЯ У ПАЦИЕНТА С РЕСТЕНОЗОМ ПОВЕРХНОСТНОЙ БЕДРЕННОЙ АРТЕРИИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

G.Sh. Safuanova¹, G.A. Gaysarova², E.G. Tsareva²,
E.R. Gafarova*¹, A.Yu. Grabar¹, N.R. Ryabchikova¹

¹ — Bashkir State Medical University, Department of Therapy and General medical practice with courses of Institute postgraduate education, Ufa, Russia

² — Republican clinical hospital named after G.G. Kuvatov, Ufa, Russia

POLYCYTHEMIA VERA IDENTIFIED IN A PATIENT WITH RESTENOSIS OF THE SUPERFICIAL FEMORAL ARTERY. CLINICAL CASE AND REVIEW OF THE LITERATURE

Резюме

В статье описывается клинический случай впервые выявленной истинной полицитемии у 67-летнего мужчины, поступившего в стационар в гематологическое отделение Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова г. Уфы по поводу рестеноза поверхностной бедренной артерии. При поступлении основными жалобами пациента были боль в левой ноге, одышка при физической нагрузке, головная боль, нестабильное артериальное давление, онемение рук, быстрая утомляемость, общая слабость. Кроме того, пациента беспокоил выраженный кожный зуд. При поступлении в объективном статусе больного обращали на себя внимание гиперемия лица и шеи, инъекция склер, акроцианоз, синюшный оттенок слизистой оболочки ротовой полости, ампутационная культя нижней левой трети бедра, некротизированный участок на коже дистального отдела среднего пальца правой ноги. После получения данных лабораторно-клинических исследований, а также на основании жалоб больного, анамнеза заболевания и клинической картины был установлен окончательный клинический диагноз: истинная полицитемия II B стадия.

На фоне проводимой терапии пациент отмечал улучшение общего состояния, стабилизацию артериального давления, уменьшение болей в правой ноге, уменьшение одышки, зуда кожи, улучшение чувствительности в руках. По данным лабораторных исследований также была выявлена положительная динамика.

Приведенное клиническое наблюдение подчеркивает необходимость своевременной диагностики и постоянного контроля лечения истинной полицитемии с помощью клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования, что является условием правильного прогнозирования течения заболевания и достижения максимальной эффективности проводимой терапии.

Ключевые слова: истинная полицитемия, JAK2V617F, гиперемия лица и шеи, акроцианоз, тромбозы.

Для цитирования: Сафуанова Г.Ш., Гайсарова Г.А., Царева Е.Г., Гафарова Э.Р., Грабарь А.Ю., Рябчикова Н.Р. ИСТИННАЯ ПОЛИЦИТЕМИЯ, ВЫЯВЛЕННАЯ У ПАЦИЕНТА С РЕСТЕНОЗОМ ПОВЕРХНОСТНОЙ БЕДРЕННОЙ АРТЕРИИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. Архивъ внутренней медицины. 2017; 7(3): 224-227. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-224-227

*Контакты/Contacts. E-mail: alvira.1993@mail.ru

Abstract

The article describes the clinical case of the first revealed vera polycythemia in a 67-year-old man admitted to a hospital in the hematological department of the Republican Clinical Hospital named after. G.G. Kuvatov, Ufa, about the restenosis of the superficial femoral artery. On admission, the patient's main complaints were pain in the left leg, shortness of breath with physical exertion, headache, unstable blood pressure, numbness of hands, fatigue, general weakness. In addition, the patient was troubled by severe itching. When entering the objective status of the patient, attention was drawn to the hyperemia of the face and neck, injection of sclera, acrocyanosis, cyanotic shade of the oral mucosa, amputation stump of the lower left third of the thigh, necrotic area on the skin of the distal part of the middle finger of the right leg. After receiving laboratory and clinical data, as well as on the basis of patient complaints, a history of the disease and a clinical picture, the final clinical diagnosis was established: the vera polycythemia II B stage. Against the background of ongoing therapy, the patient noted improvement in general condition, stabilization of blood pressure, reduction of pain in the right leg, reduction of dyspnea, itching of the skin, improvement of sensitivity in the hands. According to laboratory data, positive dynamics was also revealed. This clinical observation emphasizes the need for timely diagnosis and continuous monitoring of the treatment of vera polycythemia with the help of clinical and laboratory-instrumental research methods, which is a prerequisite for correct prognosis of the course of the disease and for achieving maximum effectiveness of the therapy.

Keywords: *polycythemia vera, JAK2V617F, flushing of the face and neck, acrocyanosis, thrombosis.*

For citation: Safuanova G.SH., Gaysarova G.A., Tsareva E.G., Gafarova E.R.*, Grabar A.YU., Ryabchikova N.R. POLYCYTHEMIA VERA IDENTIFIED IN A PATIENT WITH RESTENOSIS OF THE SUPERFICIAL FEMORAL ARTERY. CLINICAL CASE AND REVIEW OF THE LITERATURE. Archive of internal medicine. 2017; 7(3): 224-227. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-224-227

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-224-227

ИП — истинная полицитемия

Введение

Истинная полицитемия (ИП) представляет собой Ph-негативное миелопролиферативное заболевание, при котором отмечается усиление пролиферации одного или нескольких ростков кроветворения. За год во всем мире выявляется в среднем 1 новый случай болезни на 100 000 населения. Ранее средний возраст дебюта ИП приходился на 60 лет. В последнее время отмечается рост заболеваемости среди лиц более молодого возраста. Это связано с расшифровкой патогенеза ИП, открытием участия в развитии заболевания мутации в генах янускиназ и, как следствие, совершенствованием качества диагностики. ИП встречается у мужчин в 1,5-2 раза чаще, чем у женщин [2].

Средняя продолжительность жизни у больных при ИП составляет 14 лет. Таким образом, заболевание не приводит к ограничению длительности жизни при своевременном и адекватном лечении. Основным фактором, приводящим к инвалидизации и снижению выживаемости, является склонность к тромбозам и тромбоэмболиям. Клинически значимые тромбозы развиваются у 2—10% пациентов в год [1, 7].

Дефект стволовой кроветворной клетки играет ведущую роль в развитии ИП. В последующем возникают молекулярно-генетические нарушения в виде мутации в генах JAK2 с заменой в 617 позиции валина на фенилаланин, что сопровождается избыточной пролиферацией всех ростков гемопоэза (панмиелоз). При этом отмечается увеличение числа эритроцитов и повышение уровня гемоглобина, тромбоцитоз, лейкоцитоз в периферической крови (панцитоз) нередко с признаками спленомегалии [4]. Длительная пролиферация кроветворных клеток приводит

к фиброзированию костного мозга и замещению его коллагеновыми волокнами с развитием вторичного постполицитемического миелофиброза. У некоторых больных может происходить дальнейшее развитие болезни с переходом в фазу бластной трансформации [3].

Открытие участия в патогенезе ИП мутации в генах янускиназ значительно улучшило качество диагностики и позволило разработать принципиально новый класс лекарственных препаратов, обладающих таргетным действием, что повысило эффективность и улучшило переносимость терапии. Однако в некоторых случаях врачи-клиницисты не обращают внимания на изменение показателей общего анализа крови в виде повышения уровня эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и др., что приводит к поздней диагностике заболевания при уже развившихся осложнениях. Своевременная диагностика и постоянный контроль лечения с помощью клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования является условием правильного прогнозирования течения заболевания и достижения максимальной эффективности проводимой терапии [5, 6].

Клиническое наблюдение

В сентябре 2016 года в гематологическое отделение Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова г. Уфы был госпитализирован пациент Ю., 67 лет. При поступлении основными жалобами были боль в левой ноге, одышка при физической нагрузке, головная боль, нестабильное артериальное давление, онемение рук, быстрая утомляемость, общая слабость. Кроме того, пациента беспокоил выраженный кожный зуд.

Ранее пациент в плановом порядке был госпитализирован в хирургическое отделение больницы, где была выполнена чрескожная транслюминальная аортоартериография нижней конечности, по данным которой выявлен рестеноз (95%) правой поверхностной бедренной артерии (ПБА), окклюзия задней тиббиальной артерии (ЗТА) справа. Лабораторные исследования определили эритроцитоз, тромбоцитоз, лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) в общем анализе крови. В порядке предоперационной подготовки была проведена антиагрегантная, антикоагулянтная, вазоактивная и симптоматическая терапия. В плановом порядке выполнена чрескожная транслюминальная ангиопластика правой ПБА со стентированием. Для исключения истинной полицитемии проведена консультация гематолога, после чего пациент был переведен в гематологическое отделение для дообследования и последующего лечения. При опросе удалось установить, что в 2007, 2010 и 2014 годах пациент перенес острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).

При поступлении в объективном статусе больного обращали на себя внимание гиперемия лица и шеи, инъекция склер, акроцианоз, синюшный оттенок слизистой оболочки ротовой полости, ампутационная культя нижней левой трети бедра, некротизированный участок на коже дистального отдела среднего пальца правой ноги (рис.1).

В общем анализе крови больного выявлен панцитоз: лейкоциты — $14 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты — $6,9 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 185 г/л, гематокрит — 57%, тромбоциты — $717 \times 10^9/\text{л}$, повышена агрегатируемость тромбоцитов, СОЭ 1 мм/час. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня мочевой кислоты до 468,1 мкмоль/л. В коагулограмме — увеличение АЧТВ до 1,35. В иммунограмме выявлено повышение секреции Ig M до 2,82 г/л, в моче: протеинурия — 0,032 г/л. Проведена стерильная пункция: по данным миелограммы костный мозг гиперклеточный, полиморфный; мегакариоцитарный росток сохранен, деятельный; миелоидный ро-



Рисунок. 1. Участок некроза на пальце стопы
Figure 1. The area of necrosis on the toe

сток и эритроидный росток раздражены, с признаками дизэритропоэза (оксифильные нормобласты с двухъядерными формами). Исследование мутации в генах JAK2 не проводилось.

При инструментальном исследовании выявлена небольшая спленомегалия до 125*54 мм, добавочная доля в воротах селезенки размером 15 мм, а также повышение эхогенности паренхимы и неоднородность структуры печени и поджелудочной железы.

На ЭКГ отмечалась синусовая тахикардия, атрио-вентрикулярная блокада I степени, блокада передневерхней ветви левой ножки пучка Гиса, усиление биопотенциалов левого желудочка.

Таким образом, на основании жалоб больного, анамнеза заболевания, клинической картины и данных лабораторно-инструментальных исследований в соответствии с классификацией ВОЗ 2008 г. пациенту установлен окончательный клинический диагноз:

Основной: Истинная полицитемия II В стадия.

Сопутствующий: Атеросклероз. Рестеноз правой ПБА (95%). Окклюзия правой межкостной и ЗТА. 09.2016 реканализация с ангиопластикой правой ПБА. Хроническая артериальная недостаточность III-IV ст. Ампутационная культя нижней трети левого бедра (2013г.).

Синдром Такаюсу. Стеноз сонных артерий (левой внутренней сонной артерии 55%). Каротидная эн-дартерэктомия справа (2013г.).

Цереброваскулярное заболевание. Диффузная прогрессирующая хроническая цереброваскулярная недостаточность. Последствия ОНМК в левом каротидном и вертебробазиллярном бассейне (2007, 2010, 2014 гг.) с явлениями левостороннего гемипареза, атактический легкий псевдобульбарный синдром, снижение когнитивных функций.

Гипертоническая болезнь III стадии, степень артериальной гипертензии 1, риск 4.

В соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ИП в условиях гематологического отделения проводилась следующая терапия: ацекардол 100 мг по 1 таблетке на ночь, кровопускание 400 мл с последующим внутривенным капельным введением 5 мл 2% раствора пентоксифиллина в 400 мл физиологического раствора, гидреа 500 мг по 1 капсуле 2 раза в день, амлодипин 5 мг по 1 таблетке вечером, глицин 100 мг по 1 таблетке 3 раза в день, аллопуринол 100 мг по 1 таблетке 3 раза в день.

На фоне проводимой терапии пациент отмечал улучшение общего состояния, стабилизацию артериального давления, уменьшение болей в правой ноге, уменьшение одышки, зуда кожи, улучшение чувствительности в руках. По данным лабораторных исследований выявлена положительная динамика в виде снижения уровня лейкоцитов в крови до

$3,0 \times 10^9/\text{л}$, эритроцитов — до $5,04 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобина — до 134 г/л, гематокрита — до 41,1%. Однако за это время снижение уровня тромбоцитов было незначительным (до $594 \times 10^9/\text{л}$).

Обсуждение

ИП как отдельное заболевание была описана Louis Henri Vaquez в 1892 г. В 1903 г. William Osler предположил, что причиной заболевания у группы описанных им пациентов является усиление работы костного мозга. В 1951 г. William Dameshek выделил группу миелопролиферативных заболеваний со сходным патогенезом, включающую ИП и охарактеризовал классическое течение данного заболевания с исходом в миелофиброз [1]. С 1967 г. организована Исследовательская группа по истинной полицитемии (PVSG), являющаяся международным методическим центром по разработке критериев диагноза и систематизации результатов лечения. Накопление и обобщение данных привело к уточнению критериев диагноза ИП экспертной группой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2000 и 2008 годах [7].

В начальных стадиях заболевание может протекать латентно и больной может не предъявлять никаких жалоб. Основная симптоматика ИП связана с проявлениями плеторы (полнокровия) и нарушениями кровообращения (расстройства микроциркуляции и тромбозы).

В исследовании РосНИИГТ наиболее частыми клиническими проявлениями у 252 больных ИП были: плетора (85%), головная боль и головокружение (60%), слабость (27%), кожный зуд (21%), боли в суставах (7%), эритромедалгии (5%). У нашего пациента также наблюдались боли в левой нижней конечности, слабость, онемение рук, выраженный кожный зуд. Кроме того, больной предъявлял жалобы на одышку при физической нагрузке и нестабильное артериальное давление.

По данным, полученным в РосНИИГТ, тромботические осложнения наблюдались у 11% пациентов. У пациента Ю. тромбоз сосудов нижней конечности в сочетании с атеросклерозом привели к выраженному стенозированию просвета сосудов и впоследствии к ампутации ноги на уровне нижней трети левого бедра.

Инфаркты миокарда в исследуемой группе больных наблюдались у 4% пациентов и ОНМК у 5% пациентов. В описываемом клиническом случае у больного также отмечались эпизоды ОНМК в анамнезе.

Кровотечения различной интенсивности наблюдались у 2,4% больных. В нашем исследовании значимые клинические кровотечения отсутствовали [1].

Заключение

Таким образом, многообразие клинических проявлений ИП, спленомегалия, зачастую длительный период скрытого течения и прогрессирующий характер заболевания подчеркивают необходимость раннего и продолжительного динамического наблюдения за пациентами с изменениями в общем анализе крови в виде повышения уровня эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, снижения СОЭ для своевременного выявления формирующихся изменений, лабораторной диагностики, возможности сдерживания прогрессирования заболевания, развития тяжелых осложнений, усугубления коморбидных состояний и купирования его симптомов для улучшения качества жизни больных и профилактики их инвалидизации.

Конфликт интересов/Conflict of interests

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

Список литературы / References:

1. Абдулкадыров К.М. Современные представления о диагностике и лечении истинной полицитемии. Вестник гематологии. 2015; 11(1): 4-47.
Abdulkadyrov K.M. Current views on the diagnosis and treatment of polycythemia Vera. The Bulletin of Hematology. 2015; 11(1): 4-47 [in Russian].
2. Гусева С.А. Истинная полицитемия. Киев, СПб: Логос. 2009; 405 с.
Guseva S.A. Polycythemia Vera. Kiev, St. Petersburg: Logos. 2009; 405 p. [in Russian].
3. Меликян А.Л. Гематология и трансфузиология: клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миело-пролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз). Медицина. 2014; 59(4): 34-38.
Melikyan A.L. Hematology and Transfusiology: clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of Ph-negative myeloproliferative diseases (polycythemia Vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis). Medicine. 2014; 59(4): 34-38 [in Russian].
4. Рукавицын О.А. Гематология: национальное руководство / под ред. О.А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015; 776 с.
Rukavitsyn O.A. Hematology: national guidance / under the editorship of O.A. Rukavitsyn. — M.: GEOTAR-Media. 2015; 776 p. [in Russian].
5. James C. A Unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signaling causes polycythaemia vera. Nature. 2005; 434(7037): 1144-1148.
6. Kralovics R. Altered gene expression in myeloproliferative disorders correlates with activation of signaling by the V617F mutation of Jak2. Blood. 2005; 106: 3374-3376.
7. Polycythemia treatment. A panel discussion. Blood. 1968; 32(3): 483-506.

A

Статья получена/Article received 31.01.2017 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
05.04.2017 г.

Н.С. Чипигина¹, Н.Ю. Карпова¹, М.А. Большакова²,
Т.Ю. Калинина², Э.Д. Асхабова¹, Л.М. Юзашарова¹,
С.Д. Багманян¹, К.А. Бадалян¹, О.К. Юцевич¹

¹ — Кафедра факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ФГБОУ ВО Российский Национальный Исследовательский Университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² — ГБУЗ «ОКД № 1 ДЗМ», Москва, Россия

ЦИНГА — ЗАБЫТОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ПОД МАСКОЙ ГЕМОМРАГИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА

N.S. Chipigina¹, N.Yu. Karpova¹, M.A. Bolshakova², T.Y. Kalinina², E.D. Askhabova¹,
L.M. Yuzakharova¹, S.D. Bagmanyan¹, K.A. Badalyan¹, O.K. Yutsevich¹

¹ — Chair of faculty therapy named after academician A.I. Nesterov Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

² — «Oncological Clinical Dispensary № 1 Department of Public Health of Moscow», Moscow, Russia

SCURVY — A FORGOTTEN DISEASE UNDER THE GUISE OF HEMORRHAGIC VASCULITIS

Резюме

Введение. Цинга очень редко диагностируется в современных условиях. **Материал и методы.** Мы наблюдали случай цинги, возникший в результате длительного неполноценного питания у ранее здорового 50-летнего мужчины с низким доходом. **Результаты.** Заболевание проявлялось сильной слабостью, отеками ног, гингивитом и спонтанными геморрагическими высыпаниями на ногах, которые первоначально были расценены как геморрагический васкулит. Сливной характер геморрагических высыпаний, их преимущественная локализация по задней поверхности бедер и голени, наличие перифолликулярных геморрагий, патогномоничных для цинги, гингивит, полное отсутствие в питании аскорбиновой кислоты в течение нескольких месяцев, а также сопутствующая алиментарная дистрофия и поливитаминная недостаточность позволили заподозрить у больного цингу. Быстрый эффект лечения витамином С подтвердил этот диагноз. **Выводы.** Дифференциальный диагноз спонтанных геморрагических высыпаний и пурпуры у больных с длительным неполноценным питанием должен включать цингу — почти забытое в современных условиях заболевание.

Ключевые слова: цинга, дефицит витамина С, геморрагические высыпания

Для цитирования: Чипигина Н.С., Карпова Н.Ю., Большакова М.А., Калинина Т.Ю., Асхабова Э.Д., Юзашарова Л.М., Багманян С.Д., Бадалян К.А., Юцевич О.К. ЦИНГА — ЗАБЫТОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ПОД МАСКОЙ ГЕМОМРАГИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА. Архив внутренней медицины. 2017;7 (3): 228-232. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-228-232

Abstract

Background. Scurvy is very rarely seen in modern conditions. **Material and Methods.** We observed a case of scurvy that occurred as a result of prolonged malnutrition in a previously healthy 50-year-old man with low income. **Results.** The disease was manifested by severe weakness, edema of the legs, gingivitis and spontaneous hemorrhagic eruptions on the legs, which were initially regarded as hemorrhagic vasculitis. The confluent character of hemorrhagic eruptions, their predominant localization along the posterior surface of the legs, the presence of perifollicular hemorrhages, pathognomonic for scurvy, gingivitis, complete absence of ascorbic acid consumption for several months, as well as concomitant alimentary dystrophy and multivitamin deficiency, allowed us to suspect scurvy in the patient. The rapid effect of vitamin C treatment has confirmed this diagnosis. **Conclusions.** The differential diagnosis of spontaneous hemorrhagic eruptions and purpura in patients with prolonged malnutrition should include scurvy, a disease almost forgotten in modern conditions.

Key words: scurvy, scorbut, vitamin C deficiency, hemorrhagic eruptions

For citation: Chipigina N.S., Karpova N.Yu., Bolshakova M.A., Kalinina T.Y., Askhabova E.D., Yuzakharova L.M., Bagmanyan S.D., Badalyan K.A., Yutsevich O.K. SCURVY — A FORGOTTEN DISEASE UNDER THE GUISE OF HEMORRHAGIC VASCULITIS. Archive of internal medicine. 2017; 7(3): 228-232. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-228-232

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-228-232

«Тяжело было видеть несчастных, которые корчились от боли. Ноги у них чудовищно распухли и покрылись иссиня-черными пятнами; десны кровоточили, из распухших губ вырывались нечленораздельные звуки...» В этом эмоциональном описании больных цингой в романе Ж. Верна «Путешествие и приключения капитана Гаттераса» (1866 г.) [1] выделены классические клинические признаки цинги: гингивит, отеки, пурпура и крупные подкожные кровоизлияния преимущественно на ногах, миалгии, боли в костях, депрессия [2]. Типично симптомы цинги появляются в течение 1-3 месяцев после прекращения поступления в организм аскорбиновой кислоты: вначале при умеренном снижении уровня витамина С это неспецифические проявления — слабость, снижение аппетита, раздражительность [3]; позднее при существенном дефиците витамина С возникает отечность и гипертрофия десен, кровотечения из десен, некротический гингивит, могут выпадать зубы [4, 5], присоединяются характерные кожные изменения — сухость кожи, серая пигментация лица и шеи, мелкие кровоизлияния и гиперкератоз в области волосяных фолликулов и «штопорообразная» извитость волос, обширные экхимозы, локализующиеся преимущественно на задней поверхности голеней, бедер и в подколенной ямке, местах с наиболее высоким гидростатическим давлением [6], часто наблюдаются суставные и мышечные боли [7], появляются отеки ног, нарастают слабость, адинамия, анемия [2]. В поздней стадии заболевания при полном истощении тканевых запасов витамина С возможны угрожающие жизни осложнения: тяжелые кровотечения, в том числе гемоперикард или кровоизлияния в мозг, гемартрозы, генерализованные отеки, сердечная недостаточность, гемолиз, желтуха, нейропатия. Большинство клинических проявлений цинги обусловлено снижением синтеза коллагена и повышенной хрупкостью капиллярной стенки при дефиците витамина С [6, 8]. Причинами анемии при цинге могут быть как кровопотери или снижение всасывания железа, так и сопутствующий дефицит витамина В12 и фолиевой кислоты [9].

Главная причина авитаминоза С — прекращение поступления витамина С при голодании или диете с исключением фруктов и овощей; полное истощение тканевых запасов витамина С при этом развивается за 2 — 3 месяца [8, 10]. У взрослых возникновению авитаминоза С способствуют повышенная потребность в витамине (стресс, переохлаждение, тяжелая физическая работа, беременность, инфекционные, опухолевые болезни, курение, злоупотребление алкоголем, хронический гемодиализ и др.) и нарушения всасывания витамина при хронических заболеваниях кишечника [8, 11, 12]. В группу риска развития гипо-/авитаминоза С и других сопутствующих дефицитов питания входят больные психическими заболеваниями, алкоголизмом, пищевой аллергией, одиноко проживающие пожилые люди, люди с низким социальным статусом [8, 12, 13, 14, 15].

Цинга — исторически одна из частых причин смерти, особенно у моряков дальних плаваний, путешественников и исследователей полярных территорий, заключенных лагерей [9, 16], сейчас почти забыта врачами, что способствует диагностическим ошибкам [8]. Нами наблюдался случай цинги у мужчины 50 лет, первоначально расцененный как геморрагический васкулит.

Больной Н. 50 лет, москвич, не женат, близких родственников нет. У психиатра не наблюдался. Курит. По профессии программист. В феврале 2015 года был уволен с работы, после этого 8 месяцев плохо питался, почти не ел фруктов, овощей, мяса. Последние 3 месяца до госпитализации ел только рис и макароны (с суточной калорийностью не более 1000 кал), употреблял китайскую пищевую добавку «чесночная соль». Уже с середины марта 2015 г. стал худеть, кожа стала сухой. В конце апреля появилась кровоточивость и болезненность десен с припухлостью, стали «шататься» зубы, обращался к стоматологу. С июля 2015 года появилась и в дальнейшем нарастала общая слабость. В начале августа заметил отеки голеней, вскоре появились геморрагические высыпания на нижних конечностях, боли в ногах. Через 2 недели отеки распространились до нижней части туловища, стало трудно вставать из-за одышки, слабости и болей в ногах, почти все время лежал; появились обширные кровоизлияния на коже нижних конечностей и единичные кровоизлияния на предплечьях. Последние два дня перед поступлением не вставал, ничего не ел, не пил из-за сильной слабости и одышки. 08.09.2015г вызвал СМП и был госпитализирован.

При поступлении состояние тяжелое. Жалобы на сильную слабость, боли в ногах, одышку в покое. Сознание ясное, контактен. Температура 36°C. Истощен, масса тела 49 кг, ИМТ 17 кг/м² (год назад весил около 72 кг). Не может самостоятельно сидеть, себя не обслуживает. Кожа бледная, сухая, местами шелушащаяся, тургор снижен (рис. 1). Обширные сливные безболезненные не пальпируемые кровоизлияния на коже задней поверхности обоих бедер, голеней (рис. 2, 3); точечные перифолликулярные кровоизлияния на ногах (рис. 4); единичные небольшие подкожные кровоизлияния на предплечьях и плечах в местах сдавления одеждой. Симметричные рыхлые отеки стоп, голеней, бедер, на пояснице. Кровоточивость, разрыхление и некрозы десневого края вокруг зубов (рис. 5). В легких дыхание жесткое, хрипов нет, ЧД 20 в минуту. Тоны сердца приглушены, шумов нет, ритм правильный, число сердечных сокращений 98 в минуту, АД 120/70 мм рт. ст. Живот мягкий, чувствительный при пальпации в эпигастрии. Печень не выступает за край реберной дуги. Диурез не снижен. Стул нормальный.

При поступлении в анализе крови Нб 66 г/л, эритроциты 1,72x10¹²/л, гематокрит 19,5%, средний объем эритроцита 112, среднее содержание Нб в эритроците 38,2 pg, средняя концентрация Нб

в эритроците 338 г/л, анизоцитоз с преобладанием макроцитов, гиперсегментация ядер нейтрофилов, умеренная лейкопения $2,5 \times 10^9/\text{л}$, лимфопения $0,25 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения $84 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 10 мм/час. В биохимическом анализе крови низкий общий белок 51 г/л, легкое повышение уровня общего билирубина 23,5 ммоль/л, общий холестерин 3,0 ммоль/л, креатинфосфокиназа 465 ЕД/л; другие показатели — креатинин, мочевины, триглицериды, АСТ, АЛТ, альфа-амилаза без особенностей; сывороточное железо не снижено — 28,0 ммоль/л, глюкоза 7,6 ммоль/л. Выявлено снижение протромбинового индекса (48%), МНО 1,67, другие показатели коагулограммы были нормальными. В анализе мочи при поступлении белок 0,230, билирубин +, уробилиноген 16 мг/дл, бактериурия ++, количество лейкоцитов и эритроцитов не повышено. При ЭГДС — смешанный гастрит, эрозии антрального отдела, недостаточность кардии. ЭКГ без особенностей.

Больной был госпитализирован в терапевтическое отделение с первоначальным диагнозом «геморрагический васкулит, алиментарная дистрофия, смешанная алиментарная анемия средней тяжести, вторичная тромбоцитопения, лейкопения, эрозивный гастрит» и начата терапия преднизолоном 30 мг в день внутрь, витамином В12 1000 мкг в/м, фолиевой кислотой 1 мг 3 раза в день, аскорбиновой кислотой 500 мг внутривенно капельно с раствором глюкозы 5% 200 мл, омепразолом 20 мг в день. При дальнейшем наблюдении и проведении дифференциального диагноза геморрагических высыпаний, была исключена связь пурпуры с тромбоцитопенией и коагулопатиями, так как выраженность тромбоцитопении, так же, как степень снижения уровня протромбина были недостаточными для возникновения спонтанных обширных сливных гематом. Несмотря на то, что у больного были симптомы, позволяющие заподозрить геморрагический васкулит — геморрагические кожные высыпания,



Рисунок 1. Бледная, сухая, шелушащаяся кожа рук у больного Н.
Figure 1. Pale and dry with exfoliation skin of the hands of the patient N.



Рисунок 2. Геморрагические высыпания на коже передней поверхности бедер и голеней у больного Н.
Figure 2. Skin hemorrhagic eruptions on the anterior surface of the legs of patient N.



Рисунок 3. Сливные не пальпируемые геморагии на задней поверхности бедер, голеней, подколенной ямки у больного Н.
Figure 3. Confluent nonpalpable hemorrhages on the posterior surface of the thighs, shins and popliteal fossa in patient N.

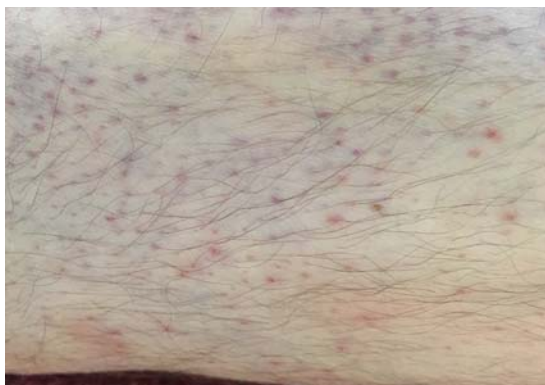


Рисунок 4. Перифолликулярные кровоизлияния на коже голеней у больного Н.
Figure 4. Perifollicular hemorrhages on the legs in patient N.



Рисунок 5. Гингивит у больного Н.
Figure 5. Gingivitis in patient N.

снижение веса, слабость, было обращено внимание на особенности высыпаний, не соответствующие этому диагнозу. Для васкулитов характерна полиморфная пальпируемая четко очерченная папулезно-геморрагическая сыпь со склонностью к некрозам и с пигментацией при эволюции, локализующаяся чаще на разгибательной поверхности конечностей [17, 18]; а у больного наблюдались обширные, сливные экхимозы, которые локализовались преимущественно на задней сгибательной поверхности ног и не пальпировались. Такие высыпания относятся к классическим проявлениям цинги, а имевшиеся у больного перифолликулярные точечные кровоизлияния и фолликулярный гиперкератоз рассматриваются как патогномоничный симптом цинги [19]. В пользу диагноза цинги также свидетельствовал типичный анамнез — полное отсутствие в питании продуктов, содержащих витамин С в течение, как минимум, трех месяцев; классическая последовательность других характерных для цинги симптомов (гингивит, сухость кожи, отеки ног без явлений сердечной недостаточности), а также сочетанные нарушения питания: алиментарная дистрофия, гипопротеинемия, поливитаминовая недостаточность (В12 и фолиево-дефицитная анемия). Поэтому состояние пациента было расценено как «Первичная белково-энергетическая недостаточность (тяжелая), гипопротеинемия, поливитаминовая недостаточность: дефицит витамина С (цинга средней тяжести, гингивит, геморрагический синдром, эрозивный гастрит); В12 и фолиеводефицитная анемия средней тяжести, вторичная панцитопения».

Терапия преднизолоном была отменена. На фоне усиленного питания и лечения витаминами С, В12, фолиевой кислотой состояние больного быстро улучшилось, через 3 дня стал самостоятельно ходить, прошли отеки и одышка; геморрагические высыпания почти исчезли без остаточной пигментации в течение 2-х недель. 15.09 зарегистрирован ретикулоцитарный криз (24% ретикулоцитов), к 24.09.15 нормализовались гемоглобин, уровень лейкоцитов, лимфоцитов и тромбоцитов, но оставались макроцитоз и гиперсегментация ядер нейтрофилов. Через неделю протромбиновый индекс повысился до 90%, МНО 1,07. Повторные анализы мочи без патологических изменений. При ЭхоКГ 17.09.2015 клапанной и миокардиальной патологии не выявлено, ФВ 66%. При УЗИ щитовидной железы, предстательной железы, органов брюшной полости — признаки желчно-каменной болезни, удвоение левой почки, другой патологии нет. При контрольной ЭГДС 22.09 эрозий слизистой желудка нет. 25.09.2016 после нормализации уровня гемоглобина и полного исчезновения геморрагических высыпаний в удовлетворительном состоянии был выписан из стационара под амбулаторное наблюдение терапевта с рекомендацией продолжить прием витамина С 100 мг в день внутрь и введение витамина В12 500 мкг 1 раз в неделю внутримышечно в течение 1 месяца, соблюдать полноценную диету.

Обсуждение

Латентный дефицит витамина С наблюдается у 6-14% взрослых в индустриальных странах [20, 21]. Однако полное истощение тканевых запасов аскорбиновой кислоты с проявлениями цинги сегодня наблюдается редко — при поиске в PubMed и MEDLINE с ключевыми словами «scurvy, scorbut, vitamin C deficiency» за 2011-2016 гг. нами найдены описания 48 случаев цинги у взрослых в развитых странах. Во всех этих случаях у больных имелись факторы риска дефицита витамина С, такие, как пожилой возраст, алкоголизм, психические заболевания, низкий уровень доходов, способствующие, особенно в случае одинокого проживания, неполноценному питанию; хронические заболевания кишечника и состояния с повышенной потребностью в витамине С; диета с исключением фруктов из-за пищевой аллергии. Ретроспективный анализ 12 случаев цинги, диагностированных в клинике Mayo с 1976 по 2002 годы в США [8] и проспективное исследование 18 пожилых госпитализированных больных цингой во Франции [22], свидетельствуют, что при дифференциальной диагностике пурпуры или спонтанных кожных кровоизлияний у пациентов из этих групп риска следует помнить о цинге и внимательно изучать пищевой анамнез.

Считается, что для диагностики цинги в типичных случаях, как у наблюдавшегося нами больного, достаточно характерного пищевого анамнеза и клинических проявлений заболевания — сочетания кожных геморрагий и патогномоничных перифолликулярных петехий, локализующихся преимущественно на ногах; гингивита, отеков ног, слабости, адинамии [6, 8, 23]. Цинга нередко сочетается с другими нарушениями питания: снижением массы тела, гипопротеинемией и сопутствующим дефицитом других витаминов и минералов. У 75% больных цингой выявляется анемия, нередко описываются гемартрозы, подслизистые кровоизлияния и эрозии в желудке и двенадцатиперстной кишке [7, 9, 24]. Практическим подтверждением диагноза цинги является быстрое улучшение состояния после начала лечения витамином С [6].

Лабораторные исследования уровня витамина С и гистологическое подтверждение фолликулярного гиперкератоза и перифолликулярных кровоизлияний необязательны, но могут быть полезными в атипичных или осложненных случаях заболевания [6, 25, 26]. Концентрация витамина С в сыворотке ниже 20 мкмоль/л ассоциирована с неспецифическими проявлениями заболевания — слабостью, потерей аппетита; концентрация ниже 11,4 мкмоль/л служит подтверждением диагноза цинги [3, 6]. Однако уровень аскорбиновой кислоты в плазме быстро повышается при приеме витамина и может оказаться нормальным даже при выраженном тканевом де-

фиците витамина; более информативно исследование уровня витамина С в лейкоцитах.

Важнейшим этапом диагностики цинги сегодня является исключение других заболеваний с похожей симптоматикой. В случае спонтанных геморрагических кожных высыпаний у терапевтических больных дифференциальный диагноз включает коагулопатии, тромбоцитопатии, васкулиты и другие невоспалительные васкулопатии [27].

При своевременной диагностике лечение неосложненной цинги в настоящее время высоко эффективно и проводится аскорбиновой кислотой до полного восстановления тканевых запасов витамина, необходимо также восполнение сопутствующего дефицита других витаминов и минералов. После начала применения витамина С уже в первые дни прекращаются спонтанные кровотечения, проходят гингивит и слабость, а экхимозы исчезают за несколько недель [28].

Заключение

Наблюдавшийся случай цинги напомнил нам об этом почти забытом заболевании и необходимости включения его в круг диагностического поиска при спонтанных геморрагических высыпаниях и пурпуре у больных с длительным неполноценным питанием.

Конфликт интересов/Conflict of interests

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

Список литературы / References:

- Верн Ж. Путешествие и приключения капитана Гаттераса. Перевод с французского. Пушино: Культура. 1993; 366 с.
Verne J. The Adventures of Captain Hatteras. Translation from French. Pushchino: Culture. 1993; 366 p. [in Russian].
- Smith A., Di Primio G., Humphrey-Murto S. Scurvy in the developed world CMAJ. 2011 Aug 9; 183(11).
- Schleicher R.L., Carroll M.D., Ford E.S. et al. Serum vitamin C and the prevalence of vitamin C deficiency in the United States: 2003–2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Am. J. Clin. Nutr. 2009; 90: 1252–1263.
- Nishida M., Grossi S.G., Dunford R.G., Ho A.W., Trevisan M., Genco R.J. Dietary vitamin C and the risk for periodontal disease. J. Periodontol. 2000; 71: 1215–1223.
- Touyz L.Z. Vitamin C, oral scurvy and periodontal disease. S. Afr. Med. J. 1984; 65: 838–842.
- Hirschmann J.V., Raugi G.J. Adult scurvy. J. Am. Acad. Dermatol. 1999; 41: 895–906.
- Fain O. Musculoskeletal manifestations of scurvy. Joint Bone Spine 2005; 72: 124–128
- Omeldo J., Yiannias J.A., Windgassen E.B., Gornet M.K. Scurvy: a disease almost forgotten. Int. J. Dermatol. 2006; 45: 909–913.
- Pangan A.L., Robinson D. Hemarthrosis as initial presentation of scurvy. J. Rheumatol. 2001; 28: 1923–1925.
- Bartholomew M. James. Lind's Treatise of the Scurvy (1753) Postgrad Med. J. 2002; 78: 695–696.
- Fain O., Mathieu E., Thomas M. Scurvy in patients with cancer. Br. Med. J. 1998; 316(7145): 1661–1662.
- De Luna R.H., Colley B.J., 3rd, Smith K., Divers S.G., Rinehart J., Marques M.B. Scurvy: an often forgotten cause of bleeding. Am. J. Hematol. 2003; 73(1): 85–87.
- Des Roches A., Paradis L., Paradis S., Singer S. Food allergy as a new risk factor for scurvy. Allergy. 2006; 61(12): 1487–1488.
- Chambial S., Dwivedi S., Shukla K.K., John P.J., Scharma P. Vitamin C in disease prevention and cure: an overview. Indian J. Clin. Biochem. 2013; 28: 314–328.
- Padayatty S.J., Levine M. New insights into the physiology and pharmacology of vitamin C. Can. Med. Assoc. J. 2001; 164(3): 353–355.
- Pimentel L. Scurvy: historical review and current diagnostic approach. Am. J. Emerg. Med. 2003; 21: 328–332.
- Ревматология: учебное пособие. Под редакцией проф. Н.А. Шостак. М.ГЭОТАР-Медиа. 2012; 448 с.
Rheumatology: a study guide. Edited by prof. N.A. Shostak. M. GEOTAR-Media, 2012; 448 p. [in Russian].
- Ozen S., Pistorio A., Lusan S.M. et al. Paediatric rheumatology international trials organization (PRINTO). EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarthritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. Ann Rheum Dis 2010; 69: 798–806.
- Fossitt D.D., Kowalski T.J. Classic skin findings of scurvy. Mayo Clin. Proc. 2014 Jul; 89(7): e61.
- Fain O., Paries J., Jacquart B. et al. Hypovitaminosis C in hospitalized patients. Eur. J. Intern. Med. 2003; 14(7): 419–425.
- Hampl J.S., Taylor C.A., Johnston C.S. Vitamin C deficiency and depletion in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 1994. Am. J. Public. Health. 2004 ;94(5): 870–875.
- Raynaud-Simon A., Cohen-Bittan J., Gouronnet A. et al. Scurvy in hospitalized elderly patients. J. Nutr. Health. Aging. 2010 Jun; 14(6): 407–410.
- Velandia B., Centor R.M., McConnell V. et al. Scurvy is still present in developed countries. J Gen. Intern. Med. 2008; 23: 1281–1284.
- Ohta A., Yoshida S., Imaeda H. et al. Scurvy with gastrointestinal bleeding Endoscopy 2013; 45(S 02): E147–E148.
- Shaath T., Fischer R., Goesser M., Rajpara A., Aires D. Scurvy in the present times: vitamin c allergy leading to strict fast food diet. Dermatol. Online J. 2016 Jan 15; 22(1).
- Levasseur M., Becquart C., Pape E. et al. Severe scurvy: an underestimated disease. Eur. J. Clin. Nutr. 2015 Sep; 69(9): 1076–1077.
- Vairo G., Salustri A., Trambaiolo P., D'Amore F. Scurvy mimicking systemic vasculitis. Minerva Med. 2002 Apr; 93(2): 145–150.
- Tamura Y., Welch D.C., Zic J.A., Cooper W.O., Stein S.M., Hummell D.S. Scurvy presenting as painful gait with bruising in a young boy. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2000; 154(7): 732–735.

A

Статья получена/Article received 12.04.2017 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
24.04.2017 г.

Л.И. Дворецкий¹, Р.М. Ваколюк¹, А.К. Каптаева*¹, С.А. Дорошук²

¹ — ФГБОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова, кафедра госпитальной терапии № 2, Москва, Россия

² — ГБУЗ Госпиталь для Ветеранов Войн № 3 Департамента Здравоохранения, Москва, Россия

ИНФЕКЦИИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ИМПЛАНТАЦИЕЙ КАРДИОСТИМУЛЯТОРОВ

L.I. Dvoretzky¹, R.M. Vakoluk¹, A.K. Kaptaeva*¹, S.A. Doroshuk²

¹ — I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Faculty of Medicine, Chair of Internal Medicine No.2, Moscow, Russia

² — Hospital Veterans of Wars № 3 Department of Moscow Health, Moscow, Russia

INFECTION ASSOCIATED WITH THE IMPLANTATION OF CARDIOVASCULAR IMPLANTABLE ELECTRONIC DEVICES

Резюме

В статье приводятся данные о частоте, характере, факторах риска и диагностике инфекционных осложнений (ИКИ) у больных с кардиоимплантированными электронными устройствами (КИЭУ) — искусственными водителями ритма, кардиодефибрилляторами, устройствами для кардиосинхронизирующей терапии — зачастую прогностически неблагоприятных, сопровождающихся высокой летальностью. Приводятся данные крупномасштабного ретроспективного анализа 200 219 больных с КИЭУ на протяжении 3-х летнего периода после имплантации. Отмечено, что среди лиц с ИКИ регистрировалась более высокая смертность по сравнению с пациентами без признаков инфекции. При анализе случаев ИКИ выделяются основные факторы риска их развития, в т.ч. наличие сопутствующей патологии.

В статье рассматриваются основные типы микроорганизмов, выделяемые у больных с наличием ИКИ, клиническая симптоматика ИКИ, приводится диагностический алгоритм при подозрении на ИКИ.

Особенностью представленного в статье клинического случая является относительно раннее развитие ИКИ с поражением клапанных структур (трикуспидального клапана) — первые симптомы бактериального поражения появились через 6 месяцев после операции. Обычно инфекционный эндокардит у больных с ИКЭУ верифицировался в различные сроки после имплантации — от 1 до 72 месяцев, причем в большинстве случаев не ранее чем через 3 месяца.

Основными клиническими проявлениями заболевания была рецидивирующая лихорадка, в связи с чем больной неоднократно госпитализировался на протяжении нескольких месяцев в различные лечебные учреждения. В каждом стационаре тактика ведения больного была различной и не отвечала принятым стандартам диагностического поиска у лихорадящего больного с ИКЭУ. Только при третьей госпитализации больного (ноябрь 2015 г.) при проведении ТТЭ были выявлены вегетации на створках трикуспидального клапана.

Приведенное клиническое наблюдение свидетельствует не только о сложностях диагностики ИЭ у больных с наличием ИКЭУ, но и о неизбежных ошибках ведения данной категории пациентов при несоблюдении стандартов диагностики и лечения ИЭ. Авторами подчеркивается, что в процессе диагностического поиска, а в последующем и при выработке тактики лечения необходимо следовать Рекомендациям Европейского общества кардиологов у пациентов инфекционным эндокардитом 2015 г.

Ключевые слова: кардиоимплантированные электронные устройства, искусственные водители ритма, кардиовертеры-дефибрилляторы, инфекции кардиоимплантов, инфекционный эндокардит

Для цитирования: Дворецкий Л.И., Ваколюк Р.М., Каптаева А.К., Дорошук С.А. ИНФЕКЦИИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ИМПЛАНТАЦИЕЙ КАРДИОСТИМУЛЯТОРОВ. Архивъ внутренней медицины. 2017;7(2): 233-240. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-233-240

Abstract

Data on the frequency, nature, risk factors and diagnosis of infectious complications (IC) in patients with cardioimplanted electronic devices (CED) — artificial rhythm drivers, cardio defibrillators, devices for cardiosynchronizing therapy — often prognostically unfavorable, accompanied by high mortality, are given in the article. The data of a large-scale retrospective analysis of 200 219 patients with CED are given during the 3-year period after implantation. It was noted that among persons with IC there was a higher mortality rate compared to patients without signs of infection. In the analysis of cases of IC, the main risk factors for their development are identified, including. Presence of concomitant pathology.

This article discusses the basic types of microorganisms were isolated from patients with the presence of IC, IC clinical symptoms, provides a diagnostic algorithm for suspected IC.

*Контакты/Contacts. E-mail: ak412mma@gmail.com

A feature of the clinical case presented in the article is a relatively early development of IC with damage to the valve structures (tricuspid valve) — the first symptoms of bacterial damage appeared 6 months after the operation. Usually infectious endocarditis in patients with CED was verified at various times after implantation — from 1 to 72 months, and in most cases not earlier than 3 months later.

The main clinical manifestations of the disease were recurrent fever, which is why the patient was repeatedly hospitalized for several months in various medical institutions. In each hospital, the patient management tactics were different and did not meet the accepted standards of diagnostic search in a febrile patient with CED. Only with the third hospitalization of the patient (November 2015) during the transthoracic echocardiography were revealed vegetations on the valves of the tricuspid valve.

The given clinical observation testifies not only to the difficulties of diagnosing IE in patients with the presence of CED, but also about the inevitable mistakes in maintaining this category of patients when the standards for diagnosis and treatment of IE are not complied with. The authors emphasize that in the course of diagnostic search, and later in the development of treatment tactics, it is necessary to follow the ESC Guidelines for the management of infective endocarditis in 2015.

Key words: *cardiac implantable electronic devices, pacemakers, cardiac defibrillators, infections of cardiac implants, infective endocarditis*

For citation: Dvoretzky L.I., Vakoluk R.M., Kaptaeva A.K., Doroshuk S.A. INFECTION ASSOCIATED WITH THE IMPLANTATION OF CARDIOVASCULAR IMPLANTABLE ELECTRONIC DEVICES. Archive of internal medicine. 2017; 7(2): 233-240. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-233-240

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-233-240

ИВР — искусственные водители ритма, ИКИ — инфекции кардиоимплантов, ИЭ — инфекционный эндокардит, КДФ — кардиовертеры-дефибрилляторы, КИ — кардиоимплант, КИЭУ — кардиоимплантированные электронные устройства, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ТТЭ — трансторакальная эхокардиография, ТЭЭ — трансэзофагеальная эхокардиография, ЭКС — электрокардиостимулятор

Современная кардиология располагает целым арсеналом немедикаментозных средств ведения больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (нарушения ритма сердца, блокады, сердечная недостаточность, клапанные поражения). Одним из таких методов является имплантация постоянных искусственных водителей ритма (ИВР) и кардиовертеров-дефибрилляторов (КДФ). За последние несколько лет отмечается неуклонный рост количества имплантаций ИВР и КДФ [1, 2, 3], что объясняется расширением показаний к имплантации ИВР и КДФ [4, 5, 6].

В США ежегодно имплантируется 223 226 ИВР и 48 127 КДФ [7]. Имплантацию ИВР и КДФ в литературе общепринято обозначать как кардиоимплантацию электронных устройств (КИЭУ) (англ. cardiovascular implantable electronic device) [8, 9]. Показатели КИЭУ ежегодно увеличиваются на 4,7%, а общий прирост за 16-летний период (рис. 1) составлял 96%, главным образом, за счет значительного возрастания числа имплантации КДФ (50,4%), составлявших 35% всех КИЭУ в 2008 г. [10].

Наряду с доказанной эффективностью КИЭУ и пользой для больных (улучшение качества жизни, предупреждение фибрилляций желудочков и внезапной смерти) данный метод сопряжен с развитием ряда осложнений, среди которых различают ранние и поздние. К ранним осложнениям, непосредственно связанным с процедурой имплантации, относят гематомы, пневмоторакс.

Одним из серьезных поздних осложнений КИЭУ являются инфекции кардиоимплантов (ИКИ), зачастую прогностически неблагоприятные, сопровождающиеся высокой летальностью [11]. Частота инфекций, ассоциированных с КИЭУ, по разным данным составляет 0,5–5,5% [13], причем за послед-

нее десятилетие отмечается увеличение частоты развития ИКИ [14, 15], что совпадает с ростом процедур КИЭУ. Так, если ежегодная встречаемость ИКИ с 1993 по 2004 г. была относительно стабильной, то в последующие годы наблюдается очевидная тенденция к росту инфекционных осложнений у данной категории пациентов: с 1,53% в 2004 г. до 2,41% в 2008 г. ($p < 0,001$) [10]. Обращает внимание тот факт, что при снижении частоты осложнений, возникающих непосредственно после кардиоимплантации электронных устройств [16] за счет совершенствования техники имплантации, адекватного отбора пациентов, число ИКИ остается практически неизменным [12, 14, 15]. Одной из возможных причин роста ИКИ считается увеличение числа имплантаций КДФ, составляющих в настоящее время 35% всех КИЭУ, а также устройств для кардиосинхронизирующей терапии.

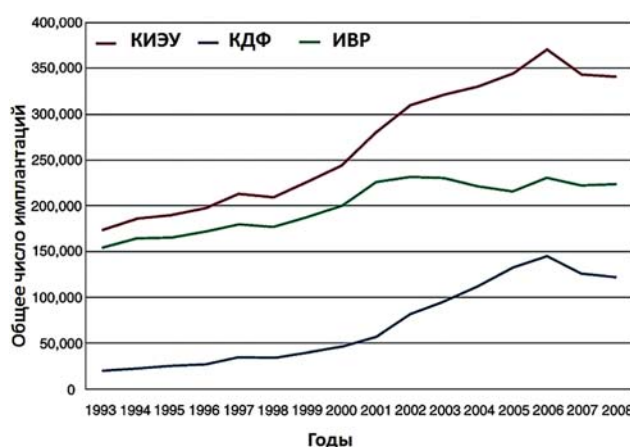


Рисунок 1. Динамика числа имплантаций ИВР и КДФ за 16-летний период [10].

Figure 1. 16-years trend of annual number of pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator Implantations.

Продолжительность функционирования вышеуказанных устройств ниже, что определяет необходимость более частых замен. Так, большинству больных (свыше 70%) с наличием имплантированного КДФ требуется хирургическая замена КИЭУ [17], что ассоциируется с повышенным риском инфекции [18]. Другой причиной увеличения числа ИКИ может быть особенность самих пациентов, в частности наличие коморбидности. По некоторым данным, повышенный риск ИКИ имеется у больных хронической почечной недостаточностью и сахарным диабетом [19], которые, впрочем, являются факторами риска инфекций и других локализаций.

Показано, что у пациентов с наличием ИКИ за 2-х летний период наблюдается более высокая летальность, даже после успешного купирования инфекции, по сравнению с реципиентами КИЭУ с отсутствием признаков инфекции [20, 24, 22, 23].

По данным крупномасштабного ретроспективного анализа 200 249 больных с КИЭУ на протяжении 3-х летнего периода после имплантации среди лиц с ИКИ регистрировалась более высокая смертность по сравнению с пациентами без признаков инфекции [40]. Это различие оставалось достоверным при учете особенностей пациентов (возраст, коморбидность и др.). Более высокая смертность у больных с ИКИ наблюдалась при различных видах КИЭУ: ИВР (53,8% vs 33%; $p < 0.001$), КДФ (47,7% vs 31,6%; $p < 0.001$) и дефибриллятор для кардиоресинхронизирующей терапии (50,8% vs 36,5%; $p < 0.001$) [9]. Факторами риска ИКИ в данном исследовании были (в порядке убывания значения): потеря веса, анемия, коагулопатии, почечная недостаточность, сердечная недостаточность, электролитные нарушения.

Анализ случаев ИКИ [24, 25, 26] позволяет выделить следующие факторы риска их развития:

- пожилой возраст;
- наличие коморбидности (сахарный диабет, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек со снижением СКФ менее 60 мл/мин);
- прием оральных антикоагулянтов;
- длительная глюкокортикоидная терапия;
- лихорадка за сутки до имплантации;
- образование гематомы после операции;
- хирургические особенности имплантации (наличие более двух электродов);
- замены КИЭУ.

Важным фактором риска развития ИКИ является наличие сопутствующей патологии. Примечательно, что если частота и характер коморбидности у больных ИКИ до 2004 г. были приблизительно одинаковы, то с 2004 г. отмечается тенденция к изменению характера коморбидности среди пациентов с развитием ИКИ. Так, за данный период ИКИ стали чаще регистрироваться среди больных сахарным



Рисунок 2. Частота и характер коморбидности среди больных с ИКИ [40].

Figure 2. Incidence of Comorbidities in Patients With Infection of the cardiac implantable electrophysiological device.

диабетом и почечной недостаточностью при меньшем росте инфекционных осложнений у больных с сердечной и дыхательной недостаточностью (рис. 2).

В то же время летальность от ИКИ увеличилась у больных с дыхательной недостаточностью (ОШ 13,58; 95% ДИ 12,88–14,3), сердечной недостаточностью (ОШ 2,71; 95% ДИ 2,54–2,88) и почечной недостаточностью (ОШ 4,28; 95% ДИ 4,04–4,53) при некотором снижении летальности среди пациентов сахарным диабетом (ОШ 0,91; 95% ДИ 0,86–0,96) ($p < 0.001$) [40]. Снижение летальности может объясняться оптимизацией антибактериальной терапии больных с ИКИ.

Основными факторами инфицирования кардиоимплантов являются:

- инфицирование кармана во время имплантации или при последующих хирургических манипуляциях;
- проникновение подкожных электродов через кожу;
- распространение инфекции из кармана на внутрисосудистую часть электрода с последующим вовлечением в процесс интракардиальной части ИВР или КДФ;
- инфицирование ложа кардиоимпланта или интракардиального электрода гематогенным путем из других очагов инфекции.

Важным патогенетическим фактором развития ИКИ является формирование биопленок, которые определяются как поверхностно ассоциированное сообщество микроорганизмов, плотно прикрепленных друг к другу и к твердой поверхности, погруженных во внеклеточный матрикс [27]. Микроорганизмы вначале обратимо прикрепляются к поверхности инородных тел с последующей прочной фиксацией

за счет выделения ими внеклеточных полимеров. Прикрепившиеся к поверхности микробные клетки облегчают адгезию новых клеток с образованием колоний, удерживаемых и защищаемых внеклеточным матриксом. Последний представляет собой слизь, выделяемую микроорганизмами биопленки и состоящую из полимерных молекул (внеклеточные полисахариды, ДНК, белки). В последующем в результате деления от биопленки периодически отрываются отдельные клетки, способные прикрепляться к поверхности и образовывать новую колонию [27, 28].

Основными микроорганизмами, выделяемыми у больных с наличием ИКИ, являются стафилококки, реже — другие патогены (таблица 1).

ИКИ может распространяться на прилежащие ткани сердца, в том числе и на клапанные структуры с развитием инфекционного эндокардита (ИЭ) у больных с наличием КИЭУ. ИЭ составлял 550 случаев на 1 млн. больных с имплантированным ИВР в год [29]. По результатам анализа 49 случаев ИЭ у больных с наличием КИЭУ среди 559 случаев ИЭ, у 33 имела место верифицированная инфекция ИКИ и у 12 инфекционное поражение клапанов без вовлечения КИЭУ. Клапанные структуры были вовлечены в процесс почти у 2/3 больных с наличием КИЭУ, причем у 10 отмечалось поражение трикуспидального клапана, а у 16 — «левосердечных» клапанов. Наиболее частыми патогенами были стафилококк и стрептококк (82% и 50%, соответственно). За 10-летний период частота инфекции у 12771 больных с ИВР составила 1,2%. Почти у половины пациентов (44,9%) выделялся метициллин-резистентный стафилококк, наиболее часто у больных с сахарным диабетом и кардиомиопатией. По данным проспективного ана-

Таблица 1. Основные микроорганизмы, выделяемые у больных ИКИ [12].
Table 1. The main microorganisms excreted by patients with Infection of the cardiac implantable electrophysiological device.

Микроорганизмы/ Microorganisms	Частота выявления/ Frequency of detection (%)
Коагулазо-негативный стафилококк/ Coagulase-negative staphylococci	42
Оксациллин-чувствительный/Oxacillin-sensitive staphylococcus aureus S.aureus	25
Оксациллин-резистентный/Oxacillin-resistant staphylococcus aureus S.aureus	4
Другие грам-положительные микроорганизмы/Other gram-positive microorganisms	4
Грам-отрицательные микроорганизмы/Gram-negative microorganisms	9
Полимикробная флора/Polimicrobial flora	7
Грибы/Fungus	2
Негативные культуры/Negative cultures	7

лиза 110 больных с ИКИ, метициллин-резистентный стафилококк выделялся в 6,6% случаев, причем длительность госпитализации у этих пациентов была достоверно выше [30].

- Клиническая симптоматика ИКИ включает:
- локальные признаки воспаления (боль, чувство дискомфорта, кожные изменения);
 - неспецифические симптомы (слабость, головные боли, анорексия);
 - лихорадка без локальной воспалительной реакции (лихорадка неясного генеза).

Основное место в диагностике ИКИ принадлежит бактериологическим исследованиям крови (минимум 2 исследования) и эхокардиографии, с помощью которой представляется возможным выявить вегетации на электродах и клапанах. Наиболее информативной является трансэзофагеальная ЭхоКГ (ТЭЭ), имеющая диагностические преимущества перед трансторакальной ЭхоКГ (ТТЭ), особенно при диагностике «левосердечного» эндокардита и распространении инфекции в околоклапанное пространство. ТЭЭ показана больным при выявлении в крови *S.aureus* в связи с высокой вероятностью наличия у них ИКИ. В то же время ТТЭ может быть полезной при выявлении перикардialного выпота, нарушении сократимости миокарда, оценки выраженности легочной гипертензии. На рисунке представлен алгоритм диагностического поиска при подозрении на ИКИ (рис. 3).



Рисунок 3. Диагностический алгоритм при подозрении на ИКИ
Figure 3. Diagnostic algorithm for suspected Infection of the cardiac implantable electrophysiological device.

У 23 больных с ИКИ оценивали диагностическую информативность ТЭЭ и ТТЭ, а также безопасность удаления крупных вегетаций на электродах, которые выявлялись у 30% больных с помощью ТТЭ и у 91% при проведении ТЭЭ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что отсутствие вегетаций по результатам ТТЭ не исключает наличия инфекции на электродах КИЭУ. Среди 20 больных с наличием вегетаций и положительной культурой у 17 (85%) отмечался активный инфекционный (бактериальный) процесс. В двух случаях диагностирован «левосердечный» клапанный эндокардит. В 12 случаях произведены попытки удаления вегетаций размером более 10 мм, оказавшиеся успешными и безопасными у 9 (75%). Спустя 31,2 месяца у всех больных, за исключением одного, не было признаков ИКИ [34].

Как указывалось выше, ИКИ может распространяться на клапанные структуры с развитием инфекционного эндокардита (ИЭ) у больных с наличием КИЭУ.

Клинический случай

Приводим клиническое наблюдение инфекционного эндокардита, развившегося у больного с имплантированным водителем ритма.

Больной Б.С., 89 лет, поступил 15.12.15 г. в Госпиталь для Ветеранов Войн № 3 (далее — ГВВ № 3) с жалобами на лихорадку (до 39°C) с ознобами, слабость, повышенную утомляемость, одышку при незначительной нагрузке.

Из анамнеза заболевания: в январе 2015 г. больному имплантирован электрокардиостимулятор в связи с наличием синдрома слабости синусового узла, постоянной формы фибрилляции предсердий. С июля того же года стал отмечать ознобы, сопровождающиеся повышением температуры до 40 °C.

В августе 2015 г. находился на стационарном лечении в ГKB № 40 с диагнозом внебольничная правосторонняя нижнедолевая пневмония. Проведен курс антибактериальной терапии цефтриаксоном. Выписан в удовлетворительном состоянии.

02.09.15 (спустя несколько дней после выписки) госпитализирован в ГВВ № 3 в связи с возникшей лихорадкой с ознобами. Диагностирована госпитальная пневмония в нижней доле левой легкого. Проводилась антибактериальная терапия цефтазидимом, ципрофлоксацином. При ЭхоКГ исследовании от 16.09.15. вегетации на клапанах не обнаружены. Бактериологические исследования крови не проводились, т.к., судя по тщательному изучению истории болезни, подозрение на возможный ИЭ не возникло. Больной был выписан в удовлетворительном состоянии.

11.10.2015 г. повторная госпитализация больного в ГKB им. С.П. Боткина, с жалобами на ознобы и вы-

сокую лихорадку. При ЭхоКГ исследовании впервые были выявлены вегетации на задней створке трикуспидального клапана и диагностирован острый первичный инфекционный эндокардит с поражением трикуспидального клапана. При однократном микробиологическом исследовании крови рост микроорганизмов не выявлен. Больному проведено лечение цефотаксимом, и далее на амбулаторный этап долечивания рекомендован левофлоксацин (Таваник 500 мг/сут.) в течение 3-х недель.

Следующая госпитализация 01.11.15 г. в ГKB им. С.И. Спасокукоцкого связана с подозрением на желудочно-кишечное кровотечение, которое, по данным обследования, не было подтверждено. При ЭхоКГ от 05.11.15 отмечена регургитация на трикуспидальном клапане 2 степени, вегетации на клапанах не обнаружены. В связи с отсутствием лихорадки и других признаков инфекции антибактериальная терапия не проводилась.

Очередная госпитализация 17.11.15 г. в ГKB № 81 (через 6 дней после выписки) с жалобами на ознобы, подъем температуры до 39 °C. При ЭхоКГ исследовании от 20.11.15 на передней створке трикуспидального клапана обнаружены вегетации размером 1,0x0,7 см. Диагностирован инфекционный эндокардит подострого течения с поражением трикуспидального клапана. Назначена терапия даптомицином по 500 мг внутривенно капельно на 3 недели. На фоне клинического улучшения больной выписался по собственному желанию через две недели с рекомендацией терапии цефтазидимом на амбулаторном этапе.

15.12.15 г. поступил в ГВВ № 3 в связи с нарастающей слабостью, одышкой, повышением температуры до 40°C, сопровождающиеся ознобами и усиленным потоотделением. Лабораторные данные: общий анализ крови — гемоглобин 98 г/л, эритроциты $3,16 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $6,5 \times 10^9/л$, палочко-ядерные 2%, сегментоядерные 50%, лимфоциты 39%, моноциты 9%, тромбоциты $293 \times 10^9/л$, СОЭ 37 мм/ч; биохимический анализ крови — глюкоза 4,8 ммоль/л, креатинин 124,0 мкмоль/л, расчетная СКФ 44 мл/мин/1,73 м², отмечается диспротеинемия: альбумины 50,0%, альфа-2 глобулин 12,6%, гамма-глобулин 22,4%, С реактивный белок 12 мг/л. Однократное микробиологическое исследование крови было отрицательным. При ЭхоКГ исследовании от 16.12.15 на всех створках трикуспидального клапана обнаружены мелкие линейные наложения — вегетации, на передней створке, ее концевой части — подвижная структура размером 0,7 x 0,9 см (рис. 4), регургитация на трикуспидальном клапане 3–4 степени и легочная гипертензия 1 степени.

Установлен клинический диагноз: Подострый первичный инфекционный эндокардит с поражением трикуспидального клапана. ИБС, атеросклеротический кардиосклероз. Синдром слабости синусового узла. Постоянный ЭКС (январь 2015 г.). Постоянная форма фибрилляции предсердий. Гипертоническая



Рисунок 4. ЭхоКГ от 16.12.15 г. Вегетации на трикуспидальном клапане (указаны стрелками).
Figure 4. Echocardiography from 16.12.15. Vegetation on tricuspid valve (indicated by arrows).

болезнь 2 стадии, 2 степени, высокий риск. ХСН III ФК. ХБП 3а. В стационаре проведено лечение рифампицином 400 мг/сут. в течение 2-х недель, с последующим амбулаторным приемом до 4-х недель. Состояние больного улучшилось, клинико-лабораторные признаки инфекционно-воспалительного процесса регрессировали, сохранялись умеренно выраженные проявления сердечной недостаточности. При контрольной ЭхоКГ вегетации не обнаруживались. На основании положительной динамики состояния, и оценивая риск оперативного вмешательства у данного больного как очень высокий (с учетом возраста и наличия полиорганной патологии) решено воздержаться от кардиохирургического лечения.

С целью динамического наблюдения и коррекции терапии в феврале 2016 г. поведена плановая госпитализация в ГВВ № 3. Состояние больного оценивалось как стабильное, с умеренными признаками сердечной недостаточности, температура тела нормальная. Лабораторные данные: гемоглобин 114 г/л, эритроциты $3,9 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $4,6 \times 10^9/л$, тромбоциты $213 \times 10^9/л$, СОЭ 18 мм/ч; С реактивный белок отр. По данным ЭхоКГ створки трикуспидального клапана уплотнены, с регургитацией 3 степени. Легочная гипертензия 1 степени. Фракция выброса 62%. Ввиду отсутствия системных воспалительных реакций и признаков прогрессирования ИЭ антибактериальная терапия не проводилась.

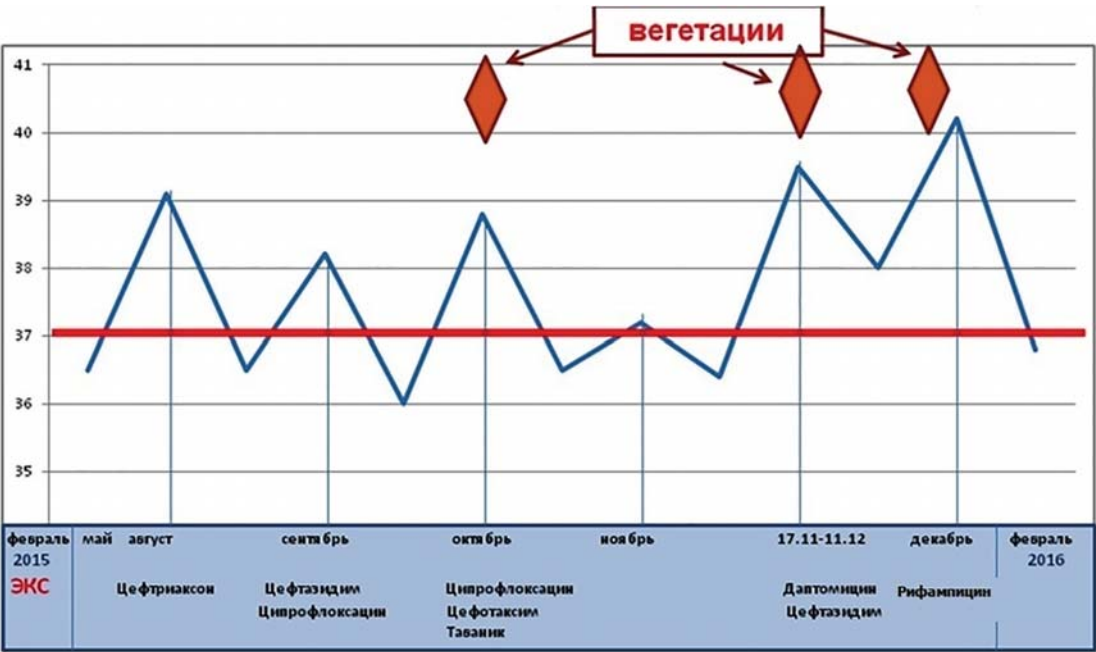


Рисунок 5. Динамика заболевания б-ного Б. после имплантации ИКЭУ (февраль 2015 – февраль 2016)
Figure 5. The dynamics of the disease after implantation of cardiovascular implantable electronic device (February 2015 – February 2016)

Обсуждение

Особенностью данного клинического случая (рис. 5) является относительно раннее развитие ИКИ с поражением клапанных структур (трикуспидального клапана). Инфекционный эндокардит у больных с ИКЭУ верифицировался в различные сроки после имплантации — от 1 до 72 месяцев, причем в большинстве случаев не ранее чем через 3 месяца [32].

В представленном наблюдении первые симптомы бактериального поражения появились через 6 месяцев после операции. Основными клиническими проявлениями заболевания была рецидивирующая лихорадка, в связи с чем больной неоднократно госпитализировался на протяжении нескольких месяцев в различные лечебные учреждения. В каждом стационаре тактика ведения больного была различной и не отвечала принятым стандартам диагностического поиска у лихорадящего больного с ИКЭУ. Так, уже при первой госпитализации с предположительным диагнозом пневмония не было учтено, что наличие лихорадки у пациента с имплантируемым ЭКС требует, в первую очередь, исключения ИКИ, даже в случае подтверждения пневмонии и эффективности антибактериальной терапии. По принятым критериям, больному было показано проведение ЭхоКГ и бактериологического исследования крови (минимум 2-х кратное). При повторной госпитализации через несколько дней после выписки, несмотря на верифицированную пневмонию (уже другой локализации, в отличие от ранее перенесенной) была проведена ЭхоКГ. Вегетации обнаружить не удалось, в связи с чем, как можно предполагать, бактериологическое исследование крови не выполнялось. Комментируя тактику диагностического поиска, следует указать, что отсутствие вегетаций при проведении ТТЭ не исключает ИКИ и требует проведения ТЭЭ, при которой вегетации выявляются значительно чаще [32]. Поэтому для исключения ИКИ у данной категории пациентов необходимо проведение не только ТТЭ, но и ТЭЭ, а также трехкратное бактериологическое исследование крови [33].

Только при третьей госпитализации больного (ноябрь 2015 г.) при проведении ТТЭ были выявлены вегетации на створках трикуспидального клапана. Вероятно, что «повторные пневмонии» (повод для двух предыдущих госпитализаций) являлись следствием миграции в легкие вегетаций с электродов из правых отделов сердца, которые не удавалось выявить с помощью ТТЭ. В то же время необходимо учитывать, что вегетации на электродах ИКЭУ формируются раньше, чем на клапанах, в связи с чем, наличие их на клапанах у этих пациентов следует считать уже поздним ЭхоГК-признаком ИКИ. Вместе с тем, следует обратить внимание на необходимость трехкратного бактериологического исследования крови в случае отрицательного результата первого

анализа. Между тем, отсутствие возбудителя в крови не позволяло проводить целенаправленную антибактериальную терапию. Лечение цефотаксимом с рекомендацией последующего применения на амбулаторном этапе препарата Таваник не было завершено, а по данным ЭхоКГ при очередной госпитализации сохранялись вегетации на трикуспидальном клапане. Это послужило показанием к назначению даптомицина, более адекватного препарата для эмпирической антибактериальной терапии при ИКИ. Бактериологическое исследование крови не проводилось. Вопрос о санации ложа ИИ и, тем более, его удалении не рассматривался с учетом возраста больного и тяжести состояния. К сожалению, полный курс лечения даптомицином не был завершен, т.к. больной был выписан по собственному желанию, и на амбулаторном этапе терапия цефтазидимом не проводилась. Таким образом, с ухудшением состояния (лихорадка, нарастание сердечной недостаточности) пациент госпитализирован в ГВБ № 3, где при ТТЭ выявлялись вегетации на концевой части передней створки трикуспидального клапана наряду с регургитацией 3–4 степени. На фоне лечения рифампицином, по данным контрольной ТТЭ, вегетации не выявлялись. При последующей плановой госпитализации не установлены клинические и лабораторные признаки инфекционно-воспалительного процесса, проявления сердечной недостаточности были умеренно выражены. По данным ЭхоКГ уплотнение створок трикуспидального клапана и сохраняющаяся регургитация на трикуспидальном клапане с развитием признаков сердечной недостаточности является, наиболее вероятно, следствием клапанного поражения инфекционным процессом.

Хотя данная категория больных — уже переносивших ИЭ, с транскатетерной имплантацией (равно как и с протезами клапанов) относится к группе высокого риска развития нового ИЭ, антибиотикопрофилактика не рекомендуется экспертами [33].

Приведенное клиническое наблюдение свидетельствует не только о сложностях диагностики ИЭ у больных с наличием ИКЭУ, но и о неизбежных ошибках ведения данной категории пациентов при несоблюдении стандартов диагностики и лечения ИЭ. Наличие у больных с ИКЭУ рецидивирующей лихорадки требует в первую очередь исключения ИКИ. При этом в процессе диагностического поиска, а в последующем и при выработке тактики лечения необходимо следовать Рекомендациям Европейского общества кардиологов у пациентов инфекционным эндокардитом 2015 г. [33].

Конфликт интересов/Conflict of interests

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

Список литературы / References:

1. Kurtz S.M., Ochoa J.A., Lau E. Implantation trends and patient profiles for pacemakers and implantable cardioverter defibrillators in the United States: 1993-2006. *Pacing. Clin. Electrophysiol.* 2010; 33: 705-711.
2. Mond H.G., Irwin M., Ector H., Proclemer A. The world survey of cardiac pacing and cardioverter defibrillators: calendar year 2005: an International Cardiac Pacing and Electrophysiology Society (ICPES) project. *Pacing. Clin. Electrophysiol.* 2008; 31: 1202-1212.
3. Uslan D.Z., Tleyjeh I.M., Baddour L.M. et al. Temporal trends in permanent pacemaker implantation: a population study. *Am. Heart. J.* 2008; 155: 896-903.
4. Myerburg R.J. Implantable cardioverter-defibrillators after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2245-2253.
5. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. Sudden cardiac death in heart failure trial (SCD-HeFT). Amiodarone or an implantable defibrillator for congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 225-237.
6. Moss A.J., Zareba W., Hall W.J. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 877-883.
7. Mond H., Irwin M., Morillo C., Ector H. The world survey of cardiac pacing and cardioverter defibrillators: calendar year 2001. *Pacing. Clin. Electrophysiol.* 2004; 27: 955-964.
8. Baddour L.M., Epstein A.E., Erickson C.C. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010; 121: 458-477.
9. Sohail M.R., Henrikson C.A., Braid-Forbes M.J. et al. Increased Long-Term Mortality in Patients with Cardiovascular Implantable Electronic Device Infections. *PACE* 2015; 38: 231-239.
10. Greenspon A.J., Patel J.D., Lau E. et al. 16-Year Trends in the Infection Burden for Pacemakers and Implantable Cardioverter-Defibrillators in the United States: 1993 to 2008. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58(10): 1001-1006.
11. Darouiche R.O. Treatment of infections associated with surgical implants. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1422-1429.
12. Sohail M.R., Uslan D.Z., Khan A.H. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 1851-1859.
13. Eggimann P., Waldvogel F. Infections associated with indwelling medical devices. Washington DC: Am. Soc. Microbiol. Press; 2000. Pacemaker and defibrillator infections; p. 247
14. Cabell C.H., Heidenreich P.A., Chu V.H. Increasing rates of cardiac device infections among Medicare beneficiaries: 1990-1999. *Am. Heart J.* 2004; 147: 582-586.
15. Voigt A., Shalaby A., Saba S. Continued rise in rates of cardiovascular implantable device infection in the United States: temporal trends and causative insights. *Pacing. Clin. Electrophysiol.* 2010; 33: 414-419.
16. Al-Khatib S.M., Lucas Jollis J.G., Malenka D.J., Wennberg D.E. The relation between patients' outcome and the volume of cardioverter-defibrillator implantation procedures performed by physicians treating Medicare beneficiaries. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 1536-1540.
17. Borleffs C.J.M., Thijssen J., de Bie M.K. Recurrent implantable cardioverter-defibrillator replacement is associated with an increasing risk of pocket-related complications. *Pacing. Clin. Electrophysiol.* 2010; 33: 1013-1019.
18. Poole J.E., Gleva M.J., Mela T. REPLACE Registry Investigators Complication rates associated with pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator replacements and upgrade procedures: results from the REPLACE registry. *Circulation.* 2010; 122: 1553-1561.
19. Dasgupta A., Montalvo J., Medendorp S. Increased complication rates of cardiac rhythm management devices in ESRD patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 49: 656-663.
20. Sohail M.R., Henrikson C.A., Braid-Forbes M.J. et al. Mortality and cost associated with cardiovascular implantable electronic device infections. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1821-1828.
21. Henrikson C.A., Zhang K., Brinker J.A. High mid-term mortality following successful lead extraction for infection. *Pacing Clin. Electrophysiol* 2011; 34: 32-36.
22. Tarakji K.G., Chan E.J., Cantillon D.J. et al. Cardiac implantable electronic device infections: Presentation, management, and patient outcomes. *Heart Rhythm.* 2010; 7: 1043-1047.
23. de Bie M.K., van Rees J.B., Thijssen J. et al. Cardiac device infections are associated with a significant mortality risk. *Heart Rhythm.* 2012; 9: 494-498.
24. Bloom H., Heeke B., Leon A. et al. Renal insufficiency and the risk of infection from pacemaker or defibrillator surgery. *Pacing. Clin. Electrophysiol.* 2006; 29: 142-145.
25. Lekkerkerker J.C., van Nieuwkoop C., Trines S.A. et al. Risk factors and time delay associated with cardiac device infections: Leiden Device Registry. *Heart.* 2009; 95: 715-720.
26. Klug D., Balde M., Pavin D. et al. PEOPLE Study Group. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study. *Circulation.* 2007; 116: 1349-1355.
27. Wong G.C.L., O'Toole G.A. All together now: Integrating biofilm research across disciplines. *MRS Bulletin,* 2011; 36: 339-342.
28. Николаев Ю.А., Плакунов В.К. Биопленка — «город микробов» или аналог многоклеточного организма? *Микробиология.* 2007; 76(2): 149-163.
Nikolaev Y.A., Plakunov V.K. Biofilm — «City of microbes» or an analogue of multicellular organisms? *Microbiology.* 2007; 76(2): 125-138 [in Russian].
29. Duval X., Selton Suty C., Alla F. et al. Endocarditis in Patients with a Permanent Pacemaker: A 1-Year Epidemiological Survey on Infective Endocarditis due to Valvular and/or Pacemaker Infection. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39(1): 68-74.
30. Rodriguez D.J., Afzal A., Evonich R., Haines D.E. The prevalence of methicillin resistant organisms among pacemaker and defibrillator implant recipients. *Am. J. Cardiovasc. Dis.* 2012; 2(2): 116-122.
31. Victor F., De Place C., Camus C. et al. Pacemaker lead infection: echocardiographic features, management, and outcome. *Heart.* 1999; 81(1): 82-87.
32. Sacoub P., Leprince P., Nataf P. et al. Pacemaker infective endocarditis. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82(4): 480-484.
33. Рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению пациентов инфекционным эндокардитом 2015. *Российский кардиологический журнал,* 2016; 5 (133): 65-116.
2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Russ. J. Cardiol* 2016; 5(133): 65-116 [in Russian].

A

Статья получена/Article received 24.11.2016 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
17.03.2017 г.