

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)
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)
Малявин Андрей Георгиевич — д.м.н., проф., МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Матвиевский Александр Сергеевич — к.м.н., доцент, Общая больница Тампы, (Тампа, США)
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)
Никитин Игорь Геннадиевич — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Никифоров Виктор Сергеевич — д.м.н., профессор, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
Ойноткинова Ольга Шонкоровна — 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, РКНПК Минздрава 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

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Общество с ограниченной ответственностью «Синапс»
 109089, 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

109089, 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

А авторский материал

Р публикации на правах рекламы

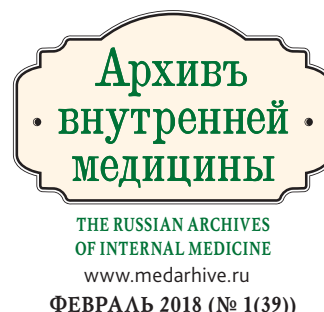
Контент доступен под лицензией
 Creative Commons Attribution 4.0 License.

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: 10.20514/2226-6704-2018-1



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

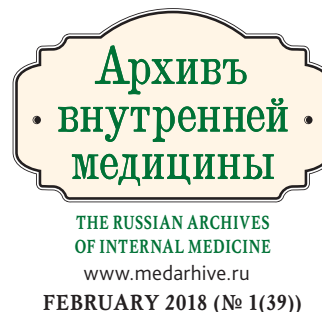
Adasheva Tatyana Vladimirovna — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Ayanabekova Bayan Alkenovna — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Kazakhstan, Almaty)
Vatutin Nikolay Tikhonovich — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, Ukraine)
Vinogradsky Boris — Dr. Sci. (Med.), University Hospitals Cleveland Medical Center (Cleveland, USA)
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)
Maliavin Andrey Georgievich — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Matveevskii Alexander S. — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Tampa General Hospital (Tampa, USA)
Medvedev Vladimir Ernstovich — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the People's Friendship University of Russian (Moscow, Russia)
Mikhin Vadim Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Kursk state medical university (Kursk, Russia)
Nikitin Igor Gennadievich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, 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, Russian cardiology research and production complex, 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

«SYNAPSE» LLC
109089, Moscow, Ugreshskaya str., 2-145
info@medarhive.ru

CHIEF EXECUTIVE OFFICER

Chernova Olga Alexandrovna
o_chernova@medarhive.ru

JOURNAL EDITORIAL OFFICE

109089, 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.

- Ⓐ 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: 10.20514/2226-6704-2018-1

СОДЕРЖАНИЕ

Лекции

Л.И. Дворецкий

Путешествие в страну Ятрогения. Ятрогении
диагностических процедур (сообщение 3) 5

Обзорные статьи

*М.В. Горбунова, С.А. Бабак,
А.Г. Малявин*

Сердечно-сосудистые и метаболические
нарушения у пациентов с обструктивным
апноэ сна 12

Оригинальные статьи

*М.А.Белопольская, В.Ю. Аврутин,
Е.А. Рукояткина, А.В. Дмитриев*

Хронические гепатиты В и С у женщин:
особенности течения беременности,
родов и морфологические характеристики
плаценты 22

*Н. Т. Ватутин, А. Н. Шевелёк,
В.С. Колесников*

Эффективность фармакологического пре-
и посткондиционирования с применением
аденозина в профилактике реперфузионного
повреждения миокарда у больных острым
инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 29

*Д.А. Долгополова, М.А. Попова,
Н.Н. Терентьева*

Прогнозирование коронарных событий на
основе анализа динамики морфофункцио-
нальных параметров сердечно-сосудистой
системы у больных хронической
обструктивной болезнью легких на Севере 36

*А.Л. Хохлов, А.Н. Яворский, Н.О. Поздняков,
Ю.В. Рыбачкова, Е.С. Емельянов, А.А. Хохлов,
А.Е. Мирошников, С.О. Поздняков*

Клинико-генетические аспекты терапии
пациентов с атеросклерозом 45

*Я.М. Вахрушев, Н.А. Хохлачева,
П.С.Михеева, Е.В. Сучкова*

Механизмы нарушений моторно-
эвакуаторной функции желчного пузыря
и их значение в развитии холелитиаза 53

Ю.В. Никищенкова, В.С. Никифоров

Влияние приверженности терапии
на дисфункцию миокарда у пациентов
пожилого и старческого возраста
с ишемической болезнью сердца
и сердечной недостаточностью 59

Разбор клинических случаев

*А.А. Якушев, Л.Ю. Ильченко,
И.Г. Федоров, С.Ю. Орлов,
Г.Г. Тополян, И.Г. Никитин*

Калькулезный панкреатит у пациента
с алкогольным циррозом печени 66

*Т.А. Гайдина, П.А. Скрипкина,
А.О. Галайда, Е.Г. Дворникова,
Е.И. Калетник, Е.В. Донцова*

Применение интенсивного светового
излучения у больной эритематозно-
телеангиэктатической формой розацеа 71

*Е.В. Яковлева, О.В. Мысовская,
О.С. Лобанова*

Транзиторная глобальная амнезия у больной
с гипертоническим кризом 77

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. Yatrogeniya
diagnostic procedures (message 3) 5

REVIEW ARTICLES

*M.V. Gorbunova, S.L. Babak,
A.G. Maliavin*

Cardiovascular and metabolic impairment in
patients with ob-structive sleep apnea 12

ORIGINAL ARTICLE

*M.A. Belopolskaya, V.Yu. Avrutin,
E.A. Rukoiatkina, A.V. Dmitriev*

Chronic hepatitis B and C in women: course
of pregnancy, delivery and morphological
characteristics of the placenta 22

*N.T. Vatutin, V.S. Kolesnikov,
A.N. Shevelok*

The effectiveness of preconditioning and
postconditioning with adenosine in prevention
of reperfusion damage in patients with
ST-segment elevation myocardial infarction 29

*D.A. Dolgoplova, M.A. Popova,
N.N. Terentyeva*

Forecasting coronary events based on the
analysis of the dynamics of morphofunctional
parameters of the cardiovascular system in patients
with chronic obstructive pulmonary disease
in the North 36

*A.L. Khokhlov, A.N. Yavorsky, N.O. Pozdnyakov,
J.V. Rybachkova, E.S. Emelianov, A.A. Khokhlov,
A.E. Miroshnikov, S.O. Pozdnyakov*

Pharmacogenetic features of therapy of patients
with atherosclerosis 45

*Ya. M. Vakhrushev, N.A. Khokhlacheva,
P. S. Mikheeva, E.V. Suchkova*

The mechanisms of the disorders of motor-
evacuation function of gall bladder and their
importance in the development of cholelithiasis 53

Iu.V. Nikishchenkova, V.S. Nikiforov

The influence of adherence to treatment on
myocardial dysfunction in elderly and senile
patients with ischemic heart disease and heart
failure 59

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

*A.A. Yakushev, L.Yu. Ilchenko, I.G. Fedorov,
S.Yu. Orlov, G.G. Totolyan, I.G. Nikitin*

Case of chronic calculosis pancreatitis in patient
with alcoholic cirrhosis 66

*T.A. Gaydina, P.A. Skripkina,
A.O. Galayda, E.G. Dvornikova,
E.I. Kaletnik, E.V. Dontsova*

Application of intensive light radiation in the
patient with erythematotelangiectatic rosacea 71

*E.V. Yakovleva, O.V. Mysovskaya,
O.S. Lobanova*

Transient global amnesia in a patient with
hypertensive crisis 77

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. ЯТРОГЕНИИ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕДУР (Сообщение 3)

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. YATROGENIYA DIAGNOSTIC PROCEDURES (Message 3)

Резюме

Особую группу ятрогений составляют осложнения, связанные с различными диагностическими манипуляциями — от физикального обследования больного до ангиографических исследований, диагностической лапароскопии или торакоскопии. В статье приводятся данные о частоте и характере диагностических ятрогений в клинической практике. Диапазон диагностических ятрогений по своим проявлениям, тяжести и прогнозу достаточно широк — от раздражения кожи гелем при проведении УЗИ до диссекции коронарной артерии во время коронароангиографии. В статье представлены примеры ятрогений диагностических процедур, начиная с процесса клинического обследования (сбор жалоб и анамнеза, физикальное исследование), и заканчивая сложными инвазивными обследованиями. Подробно рассмотрены ятрогении, возникающие при применении препаратов, содержащих контраст (в частности йодсодержащих препаратов), которые достаточно широко используются в клинической практике (КТ с контрастированием, ангиографии и др.) с диагностической целью. В статье рассказывается о факторах риска, знание которых и осведомленность об их наличии у пациента обязательны перед введением препаратов, содержащих контраст. Проведен обзор осложнений, возникающих при эндоскопических исследованиях. Автор напоминает, что ятрогенные события при эндоскопических процедурах могут проявляться не только осложнениями со стороны исследуемого органа (пищевод, желудок, кишечник), но зависят также и от состояния больного, его подготовки к проведению процедуры, владения специалистом техникой эндоскопии. В заключение автор приводит клиническое наблюдение, в котором фактором риска ятрогенного события было наличие у больной аномалии протоковых систем печени и поджелудочной железы. Автор статьи призывает коллег более внимательно относиться к процессу принятия решения о проведении диагностического исследования, всегда оценивать соотношение польза/риск с точки зрения реальной пользы диагностического исследования для больного и риска развития осложнения.

Ключевые слова: *ятрогения, контраст-индуцированная нефропатия, коронароангиография, эндоскопия, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия*

Для цитирования: Дворецкий Л.И. ПУТЕШЕСТВИЕ В СТРАНУ ЯТРОГЕНИЯ. ЯТРОГЕНИИ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕДУР (Сообщение 3). Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(1): 5-11. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-5-11

Abstract

A special group of iatrogenic complications are associated with various diagnostic manipulations — from a physical examination of the patient to angiographic studies, diagnostic laparoscopy or thoracoscopy. The article presents data on the frequency and nature of diagnostic iatrogenic in clinical practice. The range of diagnostic iatrogenesis in terms of its manifestations, severity and prognosis is wide enough — from skin irritation with gel during ultrasound to dissection of the coronary artery during coronary angiography. The article presents examples of iatrogenic diagnostic procedures, starting with the clinical examination process (collection of complaints and anamnesis, physical examination), and ending with complex invasive examinations. Yatrogenia, which occur with the use of preparations containing contrast (in particular iodine-containing drugs), which are widely used in clinical practice (CT with contrasting, angiography, etc.) with a diagnostic purpose, are considered in detail. The article describes the risk factors, knowledge of which and awareness of their presence in the patient are mandatory before the introduction of drugs containing contrast. The review of complications arising during endoscopic examinations was carried out. The author reminds that iatrogenic events in endoscopic procedures can be manifested not only by complications from the organ under examination (esophagus, stomach, intestines), but also depend on the patient's condition, his preparation for the procedure, and the specialist's possession of endoscopic technique. In conclusion, the author gives a clinical

observation in which the risk factor of the iatrogenic event was the presence of an anomaly in the liver and pancreas duct systems in the patient. The author of the article encourages colleagues to pay more attention to the process of making a decision to conduct a diagnostic study, always to evaluate the benefit / risk ratio in terms of the real usefulness of the diagnostic study for the patient and the risk of complication development.

Key words: *iatrogenia, Contrast-Induced Nephropathy, coronaroangiography, endoscopy, esophagogastrroduodenoscopy, colonoscopy*

For citation: Dvoretzky L.I. TRAVEL TO COUNTRY IATROGENIC. YATROGENIYA DIAGNOSTIC PROCEDURES (Message 3). The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(1): 5-11. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-5-11

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-5-11

ЙСП — йодсодержащие препараты, КИН — контраст-индуцированная нефропатия, ПСК — препараты, содержащие контраст, ЭРХПГ — эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

Внедрение в клиническую практику современных методов исследования, включая инвазивные, несет в себе потенциальный риск ятрогенных событий, связанных с различными диагностическими манипуляциями — от физикального обследования больного до ангиографических исследований, диагностической лапароскопии или торакоскопии. В настоящее время нет четкой дефиниции и классификации диагностических ятрогений.

Между тем ятрогенные события могут возникать уже в процессе клинического обследования больного (сбор жалоб и анамнеза, физикальное исследование). Так, например, неправильно сформулированный вопрос без учета ситуации и психологического состояния больного может показаться ему неуместным или бестактным и вызвать не только негативное отношение к врачу, но и служить источником психогенной ятрогении. Пальпация живота у больных с определенной патологией может также стать причиной различных осложнений, расцениваемых как ятрогенные. Приведем несколько клинических ситуаций, которые приходилось наблюдать в клинической практике.

1. Компрессионный перелом позвоночника после выполнения теста нагрузки на позвоночник по оси, у больной с жалобами на боли в спине. В последующем, по данным денситометрии позвоночника, был диагностирован остеопороз.

2. Разрыв селезенки у больной инфекционным мононуклеозом при проведении «тщательной» пальпации левого подреберья несколькими врачами (сомнения в увеличении размеров селезенки). Диагноз инфекционного мононуклеоза предполагался у больной, по данным клинической симптоматики и показателей периферической крови, однако не был учтен риск разрыва селезенки у данной категории пациентов, описанный еще в 1861 г. венским патологом К. Rokitansky. Разрывы селезенки могут быть как спонтанными с частотой 0,1% — 0,5% [4], так и после воздействия механических факторов (травмы, физические нагрузки и др.).

3. Гипертонический криз с развитием инфаркта миокарда у больной феохромоцитомой после пальпации живота. Известно, что гипертонические кризы

при феохромоцитоме могут провоцироваться проведением глубокой пальпации живота, резкими движениями и другими факторами.

4. Кожная гематома в области правого подреберья после пальпации печени у больной идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (число тромбоцитов в крови — $20 \times 10^9/\text{л}$). Данный феномен носит название «симптом пальпации» у больных с нарушениями в системе гемостаза. Появление гематомы вызвало недовольство и жалобы со стороны пациентки и родственников, расценивающих данный признак, как непрофессиональное обращение с больной.

Ятрогенные осложнения в процессе клинического обследования больного возможны при использовании для обследования простых приспособлений, приборов, не требующих специальных навыков и помощи ассистента. Так, например, при использовании ртутных термометров возможно истечение ртути и ранение кожи, а при ректальной термометрии описаны случаи ранений прямой кишки.

Как видно, даже традиционное клиническое обследование больного, с чего начинает каждый врач, может уже на этом этапе стать источником ятрогенных событий со всеми вытекающими последствиями. В одних случаях указанных осложнений можно избежать (осторожная пальпация селезенки или альтернативное использование УЗИ у больных предполагаемым инфекционным мононуклеозом и риском разрыва селезенки), в других — возникающие осложнения оказываются непредвиденными. Развитие осложнений на этапе клинического обследования больного, еще до использования дополнительных методов, добавляет новую проблему к уже имеющейся и пока не решенной, по поводу которой и произошла встреча больного с врачом. Очевидно, что возникшие ятрогенные события приобретает не только медицинские (дополнительные исследования, консультации и др.), но и деонтологические (утрата доверия к врачу), экономические (дополнительные затраты на обследование и лечение), юридические (возможные жалобы пациентов и родственников) аспекты.

Диапазон диагностических ятрогений по своим проявлениям, тяжести и прогнозу достаточно широк — от раздражения кожи гелем при проведении УЗИ

до диссекции коронарной артерии во время коронароангиографии. По мере расширения показаний для диагностических исследований с учетом данных объективного обследования больного, потенциальный риск диагностических ятрогений возрастает. Пациента «подстерегают» кожные гематомы после забора крови из вены, аритмии и приступы стенокардии при снятии ЭКГ с нагрузкой, пневмоторакс после диагностической плевральной пункции, бронхоспазм при выполнении провокационных проб с бронхоконстрикторами (метахолин, β -блокаторы), тяжелые системные реакции после проведения кожные аллергопробы и др.

По данным анализа причин и исходов ятрогений среди 38 летальных случаев вследствие неблагоприятных последствий лечения, в 30 случаях летальные исходы были обусловлены диагностическими процедурами, причем диагностические ятрогении оказались прогностически менее благоприятными по сравнению с лекарственными осложнениями [2].

Диагностические исследования с использованием контраст-содержащих препаратов

Определенный риск развития ятрогенных осложнений имеется при применении препаратов, содержащих контраст (ПСК), в частности йодсодержащих препаратов (ЙСП), которые достаточно широко используются в клинической практике (КТ с контрастированием, ангиографии и др.) с диагностической целью. Обычно такие осложнения возникают у больных с факторами риска, знание которых и осведомленность об их наличии у пациента обязательны перед введением ПСК. К таким факторам риска относятся:

- прием НПВП, диуретиков
- клиренс креатинина ниже 60 мл/мин
- сахарный диабет с наличием нефропатии
- почечная гипоперфузия (дегидратация, сердечная недостаточность, гипотония, нефротический синдром, цирроз печени и др.)
- миеломная болезнь с наличием протеинурии
- применение ЙСП за три дня до предполагаемого контрастного исследования
- возраст больных старше 65 лет (высокая вероятность наличия факторов риска)

Частота развития побочных эффектов при введении ЙСП больным с наличием патологии почек может достигать 20%. Особого внимания требуют больные сахарным диабетом, с патологией щитовидной железы, беременные и лица с повышенной чувствительностью к ЙСП. Среди пациентов с сахарным диабетом следует с осторожностью применять ЙСП у молодых больных со склонностью к гипогликемии, получающих лечение метформином (риск развития

лактатацидоза с усугублением почечной недостаточности), больных с почечной недостаточностью (риск усугубления недостаточности). Если при наличии гипотиреоза применение ЙСП допустимо, то у больных с нелеченным или плохо контролируемым на фоне лечения тиреотоксикозом использование ЙСП противопоказано. У беременных введение ЙСП нежелательно после 12 недель беременности (сроки накопления контраста у плода) в связи с риском развития тиреоидопатии у плода. Одним из осложнений диагностических исследований с использованием ПСК является попадание ПСК экстравазально вследствие различных причин.

КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННАЯ НЕФРОПАТИЯ (КИН)

является одним из проявлений диагностических ятрогений, число случаев которой возрастает за последнее время, особенно у больных после чрескожных коронарных вмешательств [3]. КИН определяется как повышение абсолютного и относительного содержания креатинина крови (выше 0,5 мг/дл и более 25% по сравнению с исходным соответственно) через 48-72 часа после введения ПСК при отсутствии других причин [4]. Согласно этой дефиниции, частота КИН в общей популяции составляет 1-6% [5], а после чрескожных коронарных вмешательств увеличивается до 3,3% с необходимостью проведения гемодиализа в 0,3% случаях [6]. У отдельных пациентов, особенно при наличии сердечно-сосудистой патологии, частота КИН достигает 20% [4]. Известны случаи развития острой КИН (2-25%, по разным данным) после введения ПСК [7, 8]. В таблице 1. приводятся факторы риска развития острой КИН.

КАРОТИДНАЯ АНГИОГРАФИЯ

Среди 333 больных, у которых выполнено 347 диагностических процедур каротидной ангиографии, осложнения наблюдались у 12 человек (3,5%). В одном случае диагностирована транзиторная ишемическая атака мозга, в двух случаях потребовались гемотрансфузии в связи с кровотечением. По данным литературы, транзиторные неврологические осложнения после каротидной ангиографии колеблются от 0 до 2,4%, а другие тяжелые осложнения составляют 0,26 — 4,3% [10].

КОРОНАРОАНГИОГРАФИЯ,

являющаяся золотым стандартом диагностики и тяжести ИБС, может быть причиной различных по тяжести и прогнозу ятрогенных осложнений [11]. В таблице 2 представлены основные осложнения и их частота у больных после коронароангиографии.

При бактериологическом исследовании крови у больных непосредственно и через 12 часов после процедуры коронароангиографии положительная культура (преимущественно коагулазонегативный

стафилококк) выделялась у 18% и 12% соответственно [23], хотя клинических признаков инфекции не наблюдалось. Летальность при коронароангиографии возрастает при чрескожных коронарных вмешательствах [24], особенно при наличии факторов риска (пожилой возраст, кардиогенный шок, снижение фракции выброса левого желудочка, срочные чрескожные коронарные вмешательства, острый инфаркт миокарда, сахарный диабет, почечная недостаточность, многососудистое поражение). Показатели летальности в этих ситуациях колеблются от 0,65% при селективных чрескожных коронарных вмешательствах до 4,81% у больных инфарктом миокарда с подъемом интервала ST [24].

Таблица 1. Факторы риска развития острой КИН [9]
Table 1. Risk Factors for Development of Acute Contrast-Induced Nephropathy [9]

Пациент/Patient	Процедура/Procedure
Пожилой возраст/ Elderly age	Большой объем ПСК/ The large volume of preparations containing contrast
Сахарный диабет (диабетическая нефропатия)/ Diabetes mellitus (diabetic nephropathy)	Высокая осмолярность ПСК/ High osmolality preparations containing contrast
Хроническая болезнь почек/ Chronic Kidney Disease	Внутриартериальное введение (по отношению к внутривенному введению)/ Intraarterial administration (in relation to intravenous administration)
Артериальная гипертензия/ Arterial hypertension	
Абсолютная и относительная гиповолемия/ Absolute and relative hypovolemia	
Прием диуретиков/ Reception of diuretic drugs	
Прием НПВП/ Admission of NSAIDs	
Прием ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина/ Admission of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers	

Осложнения при
эндоскопических
исследованиях

Развитие осложнений при эндоскопических исследованиях зависит от многих факторов и определяется различными ситуациями (возраст и состояние больных, характер основной и сопутствующей патологии, прием антикоагулянтов и антиагрегантов, степень седации перед процедурой, послеоперационный период, техника выполнения процедуры и др.). В зависимости от вида и цели самой процедуры, а также специфики осложнений различают следующие эндоскопические ятрогении:

- легочно-сердечные осложнения и нарушения, связанные с седацией пациентов перед процедурой;
- осложнения при диагностической эндоскопии верхних отделов ЖКТ;
- осложнения при колоноскопии и сигмоскопии;
- осложнения при эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ)

Таблица 2. Основные осложнения после коронароангиографии
Table 2. Major complications after coronary angiography

Характер осложнений/ Nature of complications	Частота	Литературный источник
Инфекции/ Infections	< 1%	[12]
Контраст-индуцированная нефропатия/ Contrast-Induced Nephropathy	3,3-16,5%	[13]
Холестериновые эмболии/Cholesterol embolism	< 2% 25%-30% (по данным аутопсии)/ (according to autopsy data)	[14]
Повреждение сосудов/Damage to blood vessels	0,7% — 11,7%	[15, 16, 17]
Брадиаритмии/Bradyarrhythmias	3,5%	[18]
Летальность/Mortality	3% (диссекция левой коронарной артерии)/ (left coronary artery dissection)	[19]
Инфаркт миокарда/Myocardial infarction	0,05%-0,07%	[20, 21]
Цереброваскулярные осложнения/ Cerebrovascular complications		
Диссекция коронарных артерий/ Dissection of the coronary arteries	0,3-0,6%	[22]

Ятрогенные события при эндоскопических процедурах могут проявляться не только осложнениями со стороны исследуемого органа (пищевод, желудок, кишечник), но и зависеть также от состояния больного, его подготовки к проведению процедуры, техникой эндоскопии [25, 26].

Легочно-сердечные осложнения и нарушения, связанные с седацией пациентов перед процедурой, включают [27]:

- чрезмерную медикаментозную седацию больных, затрудняющую контакт во время процедуры;
- парадоксальное возбуждение или сексуальные фантазии (редко);
- лекарственное угнетение дыхательного центра с развитием гипоксии и гиперкапнии;
- аспирационную пневмонию;
- нарушения ритма сердца;
- гипотензию, артериальную гипертензию, вазовагальные реакции;
- стенокардию и инфаркт миокарда;
- инсульт;
- тошноту и рвоту;
- генерализованную гиперемию и чувство жара;
- побочные эффекты холинергических препаратов

При эндоскопии верхних отделов ЖКТ (эзофагогастроудоденоскопия) возможны следующие осложнения [28]:

- обычные ощущения дискомфорта со стороны глотки, живота («малые осложнения») — испытывают около 2% больных;
- легочно-сердечные нарушения (нарушения ритма сердца, инфаркт миокарда, остановка дыхания, аспирационная пневмония) возникают чаще у больных с исходной патологией;
- инфекции (гепатит В и С, ВИЧ-инфекция);
- кровотечения возникают чаще у лиц с патологией гемостаза (выраженная тромбоцитопения — ниже $20000 \times 10^9/\text{л}$, при биопсии слизистой). Прием антиагрегантов и антикоагулянтов не повышает риск кровотечений [29];
- перфорации (редкое осложнение — 0,03%, летальность — 0,001%). Чаще возникают при наличии патологических изменений в пищеводе («эозинофильный пищевод») и желудке, технических ошибках эндоскопии [30];
- другие редкие осложнения (анафилактический шок после топической анестезии, дентальные травмы, вывих нижнечелюстного сустава, случаи перфорации задней стенки глотки во время эзофагогастроденоскопии с развитием флегмоны шеи)

По данным крупномасштабного исследования, частота осложнений после эзофагогастроденоскопии, включая биопсию слизистой, составляет 0,13%, а летальность, связанная с данной диагностической процедурой, — 0,004% [31].

Осложнения колоноскопии трудно учитывать вследствие часто ретроспективной диагностики, неочевидной связи с проведенной процедурой, отсутствием контролируемых эпидемиологических исследований [32].

Основные осложнения диагностической колоноскопии:

- перфорация, частота которой, по данным проспективных исследований, составляет 0,13% — 0,19% [25, 33];
- кровотечения — возникают у 0,1-0,6% больных [26], причем риск кровотечений возрастает при выполнении полипэктомии. Если при диагностической (скрининговой) колоноскопии без полипэктомии частота кровотечений составляла 3,7/1000 колоноскопий, то в случаях полипэктомии возрастала до 8,7/1000 [34]. Данные о роли антиагрегантов и НПВП в развитии кровотечений противоречивы [35];
- более редкие осложнения, включающие разрыв селезенки [36], острый аппендицит, дивертикулит [33], подкожную эмфизему [37], химический колит вследствие плохого удаления дезинфицирующих веществ с эндоскопа [38] и др.

Было сообщено о 128 смертных случаях при проведении 371 099 колоноскопий, что определило показатель летальности 0,03% [33]. При этом оценивалась летальность на протяжении 30 дней после проведения колоноскопии без учета специфических причин, непосредственно связанных с процедурой, и других факторов [39].

Другим проявлением эндоскопических ятрогений являются осложнения, связанные с эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией (ЭРХПГ) [40].

Наиболее частыми и серьезными осложнениями при проведении ЭРПХГ и сфинктеротомии являются:

- панкреатит;
- кровотечения;
- холангит (с септициемией);
- перфорации

Осложнения после сфинктеротомии возникают в 5% случаях, причем легкие, умеренно выраженные, и тяжелые осложнения регистрируются в 60%, 20% и 20% соответственно, а летальные случаи — в 1%, а, по данным последних исследований, — в 0,2% [41]. Наиболее серьезным ятрогенным событием при ЭРПХГ является развитие панкреатита. Высокий уровень амилазы крови имеет место у 75% больных после ЭРПХГ, однако клиническая картина острого панкреатита, требующая госпитализации, наблюдается в случаях гиперамилаземии лишь у 3-10% пациентов [40]. Острый панкреатит составляет более половины всех осложнений, регистрируемых при

ЭРПХГ [42]. По данным исследования Freeman M.L. (2002), развитие панкреатита после ЭРПХГ наблюдалось у 5,4% больных, среди которых тяжелое течение, в том числе и с летальным исходом, отмечалось в 0,4% случаях.

Приводим клиническое наблюдение

Больная М., 60 лет, поступила в стационар для обследования по поводу желтухи.

Магнитно-резонансная холангиопанкреатография: МРТ-признаки билиарной гипертензии. Калькулезный холецистит. Не исключается блок холедоха в интрамуральном отделе. УЗИ (26.05.15) — в просвете желчного пузыря визуализируются множественные конкременты размером 3,6 мм с четкой акустической тенью. Стенки желчного пузыря неравномерно утолщены, уплотнены. Диффузные изменения в поджелудочной железе.

Диагноз при поступлении: хронический калькулезный холецистит, холедохолитиаз. Механическая желтуха. Показана срочная операция в связи с осложнением холедохолитиаза.

Во время проведения ЭРХПГ (08.06.15) возникла нестандартная ситуация: при попытке контрастирования холедоха контрастное вещество неизменно проникало в Вирсунгов проток. Под рентгенологическим контролем контрастное вещество полностью аспирировано по катетеру. При консилиуме дважды предпринята попытка канюляции и контрастирования — с тем же эффектом: по катетеру и параллельно ему свободно поступала желчь, при этом контраст сразу проникал в Вирсунгов проток. Контраст также полностью эвакуирован. Ситуация была расценена как аномалия развития протоковых систем печени и поджелудочной железы — впадение единым, широким устьем, в сочетании с блоком холедоха, вызванным вклиниванием конкремента в проекции ТОХ. Учитывая высокий риск развития панкреатита на фоне холедохолитиаза, решено воздержаться от полноценного контрастирования протоков поджелудочной железы и дальнейших попыток разрешения холедохолитиаза эндоскопическим путем. В процессе наблюдения за больной ситуация расценивалась вначале как острый отечный панкреатит, однако в дальнейшем состояние ухудшилось, появились клинико-лабораторные признаки деструктивного панкреатита с развитием системных проявлений полиорганной недостаточности и фатальным исходом.

В данном случае ятрогенное событие было обусловлено наличием у больной аномалии протоковых систем печени и поджелудочной железы, в частности впадением Вирсунгова и общего желчного протока

единым широким устьем в двенадцатиперстную кишку. Подобная ситуация в сочетании с блоком холедоха, вызванного вклиниванием конкремента, неизбежно приводила к проникновению контраста сразу в Вирсунгов проток, что в последующем и вызвало развитие панкреатита. Формально, данный случай является типичным примером ятрогении диагностических процедур, предусмотреть которую не всегда представляется возможным. Врачебная практика знает немало случаев, когда правильно выполненное инвазивное исследование или оперативное вмешательство приводит к тяжелым, нередко фатальным осложнениям. В качестве примера можно упомянуть случай, описанный в 1983 году в книге Н.В. Эльштейна «Диалог о медицине». У одной больной было произведено удаление миндалин — простая, часто проводимая операция, обычно не имеющая последствий. Но у данной пациентки из операционной раны открылось кровотечение, причиной которого оказалось атипичное расположение кровеносного сосуда, который был поврежден во время оперативного вмешательства. К счастью, кровотечение было вовремя остановлено.

При принятии решения о целесообразности проведения любого диагностического исследования необходимо иметь в виду:

- Поможет ли данное исследование верифицировать диагноз?
- Позволят ли полученные результаты радикально изменить лечение и оказать влияние на прогноз?
- Возможно ли проведение менее инвазивного, но не менее информативного исследования?
- Представляет ли данное исследование потенциальную опасность для конкретного больного?
- Направлять пациентов на инвазивные методы диагностики только по строгим показаниям
- Проведение эндоскопических вмешательств должно осуществляться с предельной осторожностью под контролем видеоскопической техники.

Конфликт интересов/Conflict of interest

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. Auwaerter P.G. Infectious mononucleosis: return to play. Clin. Sports. Med. 2004; 23: 485–97.
2. Webb R., Currie M., Morgan S.A. et al. Anesth. Intensive Care 1993; 21: 520–528.
3. Shoukat S., Gowani S.A., Jafferani A., et al. Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. Cardiology Research and Practice. Volume 2010 (2010), Article ID 649164, 12 p. <http://dx.doi.org/10.4061/2010/649164>.
4. Mehranand R., Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. Kidney International 2006; 100: 11–15.

5. Parfrey P. The clinical epidemiology of contrast-induced nephropathy. *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2005; 28(2): 3–11.
6. Rihal C.S., Textor S.C., Grill D.E. et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2002; 105(19): 2259–2264.
7. McCullough P.A. Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 51: 1419–1428.
8. Solomon R., Dauerman H.L. Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Circulation*. 2010; 122: 2451–2455.
9. What Should We Know About Prevented, Diagnostic, and Interventional Therapy in Coronary Artery Disease. Book edited by Branislav G. Baskot, March 20, 2013; 482 p.
10. Al-Ameri H., Thomas M.L., Yoon A. et al. Complication rate of diagnostic carotid angiography performed by interventional cardiologists. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2009 Apr 1; 73(5): 661–665. doi: 10.1002/ccd.21914.
11. Tavakol M., Ashraf S., Brenner S.J. Risks and Complications of Coronary Angiography: A Comprehensive Review. *Global Journal of Health Science*. 2012 Jan 1; 4(1): 65–93.
12. Munoz P., Blanco J.R., Rodriguez-Creixems M. et al. Bloodstream infections after invasive nonsurgical cardiologic procedures. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161(17): 2110–2115.
13. Murphy S.W., Barrett B.J., Parfrey P.S. Contrast nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11(1): 177–182.
14. Fukumoto Y., Tsutsui H., Tsuchihashi M. et al. (2003). The incidence and risk factors of cholesterol embolization syndrome, a complication of cardiac catheterization: a prospective study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42(2): 211–216.
15. Oweida S.W., Roubin G.S., Smith R.B. et al. Postcatheterization vascular complications associated with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J. Vasc. Surg.* 1990; 12(3): 310–315.
16. Omoigui N.A., Califf R.M., Pieper K. et al. Peripheral vascular complications in the Coronary Angioplasty Versus Excisional Atherectomy Trial (CAVEAT-I). *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 26(4): 922–930.
17. Samal A.K., White C.J. Percutaneous management of access site complications. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2002; 57(1): 12–23. <http://dx.doi.org/10.1002/ccd.10179>
18. Landau C., Lange R.A., Glamann D.B. et al. Vasovagal reactions in the cardiac catheterization laboratory. *Am. J. Cardiol.* 1994; 73(1): 95–97.
19. Eshtehardi P., Adorjan P., Togni M., et al. Iatrogenic left main coronary artery dissection: incidence, classification, management, and long-term follow-up. *Am. Heart. J.* 2010; 159(6): 1147–1153. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2010.03.012>
20. Johnson L.W., Lozner E.C., Johnson S. et al. Coronary arteriography 1984–1987: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. I. Results and complications. *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 1989; 17(1): 5–10.
21. Noto T.J., Johnson, L.W., Krone R. et al. Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 1991; 24(2): 75–83.
22. Gruberg L., Pinnow E., Flood R. et al. Incidence, management, and outcome of coronary artery perforation during percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86(6): 680–682, A688.
23. Ramsdale D.R., Aziz S., Newall N. et al. Bacteremia following complex percutaneous coronary intervention. *J. Invasive Cardiol.* 2004; 16(11): 632–634.
24. Shaw R.E., Anderson H.V., Brindis R.G. et al. Development of a risk adjustment mortality model using the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR) experience: 1998–2000. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39(7): 1104–1112.
25. Bowles C.J.A., Leicester R., Romaya C. et al. A prospective study of colonoscopy practice in the United Kingdom today — are we adequately prepared for national colorectal cancer screening tomorrow? *Gut* 2004; 53: 277–283.
26. Bell G.D. Review — Premedication, Preparation, and Surveillance in «State of the Art in Gastroenterologic Endoscopy — A review of last year's most significant publications» *Endoscopy*
27. Bell G.D., Quine A. Cardio-pulmonary and Sedation-related Complications. *BSG Guidelines in Gastroenterology*. 2006; 4–6.
28. Sheffield R.S., Alderson D., COMPLICATIONS OF UPPER GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY. *BSG Guidelines in Gastroenterology*. 2006; 7–13.
29. Eisen G.M., Baron T.H., Dominitz J.A. et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointest. Endosc.* 2002; 55: 775–779.
30. Quine M.A., Bell G.D., McCloy R.F. et al. Prospective audit of upper gastrointestinal endoscopy in two regions of England: safety, staffing and sedation, methods. *Gut* 1995; 36: 462–467.
31. Silvis S.E., Nebel O., Rogers G. et al. Endoscopic complications. Results of the 1974 American Society for Gastrointestinal Endoscopy Survey. *JAMA*. 1976; 235:928.
32. Epstein O. Complications of colonoscopy. *BSG Guidelines in Gastroenterology* 2006; 14–18.
33. Ko C.W., Dominitz J.A. Complications of colonoscopy: magnitude and management. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2010; 20: 659–671.
34. Warren J.L., Klabunde C.N., Mariotto A.B. et al. Adverse events after outpatient colonoscopy in the Medicare population. *Ann. Intern. Med.* 2009; 150: 849–857.
35. Hui A.J., Wong R.M., Ching J.Y. et al. Risk of colonoscopic polypectomy bleeding with anticoagulants and antiplatelet agents: analysis of 1657 patients. *Gastrointest. Endosc.* 2004; 59: 44–48.
36. Michetti C.P., Smeltzer E., Fakhry S.M. Splenic injury due to colonoscopy: analysis of the world literature, a new case report, and recommendations for management. *Am. Surg.* 2010; 76: 1198–1204.
37. Bakker J., van Kersen F., Bellaar Spruyt J. Pneumopericardium and pneumomediastinum after polypectomy. *Endoscopy*. 1991; 23: 46–47.
38. Caprilli R., Viscido A., Frieri G. et al. Acute colitis following colonoscopy. *Endoscopy*. 1998; 30: 428–431.
39. Fisher D.A., Maple J.M., Ben-Menachem T. et al. Complications of colonoscopy. *Gastrointestinal endoscopy*. 2011; 74(4): 745–752.
40. Chapman R.W. Complications of ERCP. *BSG Guidelines in Gastroenterology* 2006; 19–24.
41. Freeman M.L. Adverse outcomes of Endoscopic Retrograde Cholangiography *Rev. Gastroen.t Dis.* 2002; 2: 147–168.
42. Masci E., Toti G., Mariani A. et al. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: A prospective multi-centre study. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96: 4176.

A

Статья получена/Article received 15.06.2017 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
11.11.2017 г.

М.В. Горбунова*, С.Л. Бабак, А.Г. Малявин

Кафедра фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова,
Москва, Россия

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ СНА

M.V. Gorbunova*, S.L. Babak, A.G. Maliavin

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

CARDIOVASCULAR AND METABOLIC IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

Резюме

С момента, когда впервые была выявлена обструктивная природа апноэ сна, в многолетних исследованиях получено немало новой информации об этом заболевании. Именно обструктивное апноэ сна (ОАС) признается независимым предиктором развития нарушения толерантности к глюкозе (инсулин резистентность (ИР), гипергликемия натощак), сахарного диабета 2 типа (СД2), резистентной артериальной гипертензии, преждевременной сердечно-сосудистой смерти. Проблема выявления и лечения пациентов с ОАС не теряет своей актуальности. В реальной клинической практике существует необходимость комплексного подхода к диагностике и терапии коморбидных больных ОАС с метаболическими расстройствами и сердечно-сосудистыми заболеваниями. **Целью настоящего обзора** является оценка клинико-патогенетических особенностей метаболических нарушений, углеводного обмена, основного обмена, пищевого поведения, колебания веса тела у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна. **Методы.** В нашей работе мы использовали ретроспективный анализ опубликованных данных клинических исследований отечественных и зарубежных авторов за последние 20 лет. В обзор включались исследования, имеющие адекватный дизайн с позиций «добросовестной клинической практики» (GCP) и доказательной медицины. **Заключение.** Согласно современной трактовке обструктивное апноэ сна рассматривается как самостоятельное заболевание, имеющее свои патогенетические механизмы, клинические и функциональные проявления. Выделяют несколько основных причин влияния ОАС на метаболический компонент и работу сердечно-сосудистой системы. Среди них лидируют интермиттирующая гипоксемия, эндотелиальная дисфункция, колебания внутригрудного давления, повышение активности симпатической нервной системы, нарушение структуры сна. ОАС рассматривается как болезнь, способная инвалидизировать пациентов трудоспособного возраста, резко менять качество жизни, приводить к ранней смертности по причине сердечно-сосудистых катастроф. Своевременное выявление клинических симптомов ОАС и стратегия раннего назначения CPAP-терапии существенно улучшают качество лечения и прогноз коморбидных больных.

Ключевые слова: обструктивное апноэ сна, углеводный обмен, основной обмен, пищевое поведение, ожирение

Для цитирования: Горбунова М.В., Бабак С.Л., Малявин А.Г. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ СНА. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(1): 12-21. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-12-21

Abstract

Since the moment when the obstructive nature of sleep apnea was first revealed, many new information on this disease have been obtained. Now obstructive sleep apnea (OSA) recognized as an independent predictor of the development of impaired glucose tolerance (insulin resistance, fasting hyperglycaemia), type 2 diabetes mellitus (DM2), resistant arterial hypertension, cardio-vascular death. The problem of identifying and treating patients with OSA is still actual. In real clinical practice, there is a need for an integrated approach to the diagnosis and therapy of comorbid OSA patients with metabolic impairment and cardiovascular diseases. The aim of this review is to assess the clinical and pathogenesis features of metabolic impaired, carbohydrate metabolism, basic metabolism, eating behavior, body weight fluctuations in patients with obstructive sleep apnea syndrome. **Methods.** In our work, we used a retrospective analysis of published clinical research data of domestic and foreign authors over the past 20 years. The review included studies with adequate design from the standpoint of «good clinical practice» (GCP) and evidence-based medicine. **The conclusion.** According to modern interpretation, obstructive sleep apnea is considered as an independent disease that has its pathogenic mechanisms, clinical and

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

functional manifestations. There are several main causes of the effect of OSA on the metabolic component and the work of the cardiovascular system. Among them, intermittent hypoxemia, endothelial dysfunction, fluctuations in intrathoracic pressure, increased activity of the sympathetic nervous system, disturbance of the structure of sleep are leading. OSA is considered as a disease capable of disabling patients of working age, dramatically changing the quality of life, leading to early mortality due to cardiovascular disasters. Timely detection of clinical symptoms of OSA and the strategy of early administration of CPAP therapy significantly improve the quality of treatment and prognosis of comorbid patients.

Key words: *obstructive sleep apnea, carbohydrate metabolism, basic metabolism, eating behavior, obesity*

For citation: Gorbunova M.V., Babak S.L., Maliavin A.G. CARDIOVASCULAR AND METABOLIC IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(1): 12–21. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-12-21

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-12-21

Ra — короткий рецептор лептина, Rb — длинный рецептор лептина, ROS — активные формы кислорода, АД — артериальное давление, ВДП — верхние дыхательные пути, ИЛ6 — интерлейкин 6, ИР — инсулинорезистентность, ЛА — лёгочная артерия, ЛЖ — левый желудочек, ОАС — обструктивное апноэ сна, ОБ — основной обмен, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СД — сахарный диабет, СЖК — свободные жирные кислоты, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТЭ — термогенный эффект, ФА — физическая активность, ФНОα — фактор некроза опухолей альфа

Введение

Патогенетические механизмы, лежащие в основе развития метаболических и гормональных нарушений у пациентов с расстройствами дыхания во время сна, до конца не изучены. Большую роль отводят повышению активации симпатической нервной системы на фоне ночной интермиттирующей гипоксемии и депривации жизненно важных стадий сна — основных звеньев патогенеза ОАС [1]. Воздействие указанных причин нарушает обмен веществ и способствует прогрессированию ожирения у пациентов ОАС. Возникает необходимость поиска доступных клинических и патогенетических предикторов индивидуальной предрасположенности к нарушениям метаболизма у пациентов ОАС с целью обоснования начала их первичной профилактики, разработки комплексных программ выявления и лечения уже существующих нарушений.

Обструктивное апноэ сна (ОАС) — распространённое заболевание, затрагивающее не менее 20% взрослого населения урбанизированных стран [2], при котором происходят повторяющиеся эпизоды остановок дыхания (апноэ) и частичного уменьшения дыхания (гипопноэ) во время сна длительностью от 10 секунд. Было доказано, что коллапсы верхних дыхательных путей, повторяясь каждую ночь, вызывают у человека фрагментацию сна, гипоксемию, гиперкапнию, колебания внутригрудного давления, ночное повышение активности симпатической нервной системы, развитие системного воспаления [3]. В настоящий момент ОАС рассматривается, как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и метаболических нарушений [4, 5].

ОАС И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Феномен циклической десатурации с быстрой ре-оксигенацией, известный как интермиттирующая гипоксемия, инициирует каскад механизмов по-

вреждения эндотелия сосудов [6]. Гипоксия и гиперкапния служат потенциальными стимуляторами вазоактивных субстанций (эндотелин и вазопрессин), увеличивающих сосудистый тонус, приводя к повышению артериального давления (АД), постнагрузки на левый желудочек (ЛЖ) и его гипертрофии [7]. При этом хроническая гипоксемия сопровождается снижением продукции эндогенных релаксирующих факторов, в том числе простоциклина, простогландина E_2 и оксида азота. Это факторы лежат в основе лёгочной вазоконстрикции и повышения давления в лёгочной артерии (ЛА), что способствует развитию лёгочной гипертензии, гипертрофии и дисфункции правого желудочка [8]. За остановкой дыхания всегда следует период гипервентиляции с характерным нарастанием амплитуды отрицательного давления в грудной клетке, что усиливает венозный приток крови и приводит к растяжению уже правого предсердия. Полицитемия, развивающаяся при хронической гипоксемии, способствует повышению давления в ЛА, увеличивает вязкость крови и является фактором риска развития тромбоэмболий и внезапной смерти у пациентов ОАС [9].

Нарушения вегетативных функций в сочетании с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и снижением чувствительности почек к натрийуретическому гормону способны вызвать стойкую «медикаментозно-рефрактерную» артериальную гипертензию и застойную сердечную недостаточность [10].

ОАС И ОЖИРЕНИЕ

ОАС может быть как самостоятельным заболеванием, так и синдромом, развивающимся при других патологиях. Распространённость ОАС у пациентов с избыточной массой тела превышает 30%, достигая 50–98% у пациентов с морбидным ожирением [11]. Есть убедительные доказательства, что именно абдоминальный тип ожирения у пациентов ОАС, а также отложение висцерального жира в области глотки

способствуют сужению верхних дыхательных путей и развитию остановок дыхания во время сна [12].

В норме просвет дыхательных путей представляет собой эллипс с длинной поперечной и короткой переднезадней осями. При ожирении форма изменяется на овал с длинной переднезадней и короткой поперечной осями. По данным магниторезонансной томографии шеи пациентов ОАС такое изменение формы глотки с резким уменьшением её просвета объясняется наличием жировых отложений в мягких тканях глотки. При снижении тонуса глоточной мускулатуры увеличивается вероятность спадания глотки на уровне от нёбного язычка до надгортанника. Объем жира в латеральных стенках глотки является предиктором развития дыхательных расстройств и коррелирует с тяжестью ОАС. Однако висцеральный жир является не только механическим препятствием для прохождения воздуха по дыхательным путям, но и важной структурой, запускающей метаболические нарушения у пациентов ОАС. По этой причине измерение окружности шеи является обязательным наравне с измерением окружности талии и индексом массы тела у тучных пациентов [13].

Жировая ткань, помимо депонирования энергии, является сложным гормонально активным органом, играющим важнейшую роль в регуляции энергетического баланса и гомеостаза организма в целом [14]. Адипоциты вырабатывают порядка 600 адипокинов — биологически активных субстанций, действующих на основе паракринных, аутокринных либо эндокринных эффектов и осуществляющих коммуникации с центральной нервной системой, сердцем, мышечной тканью, сосудами, поджелудочной железой, другими органами и тканями [15]. Адипокины включают классические цитокины, хемокины, белки альтернативной системы комплемента; белки, регулирующие сосудистый гомеостаз, ангиогенез, артериальное давление, метаболизм липидов, углеводов [16]. Наиболее изученным адипокином жировой ткани является лептин, что в переводе с греческого значит «тонкий», «худой». Адипоциты секретируют лептин в количествах, пропорциональных массе жировой ткани. Есть данные, свидетельствующие об ауто-паракринном влиянии лептина на метаболическую активность адипоцитов: тормозящем в отношении липогенеза и стимулирующем в отношении липолиза [17]. В крови лептин циркулирует как в свободном, так и связанном с белком состоянии. Рецепторы лептина относятся к классу цитокиновых типа 1. Выделяют 2 изоформы рецепторов лептина: длинный рецептор (Rb), локализующийся в головном мозге, и короткий (Ra) в периферических органах и тканях. Рецептор Rb локализуется в центре насыщения — вентромедиальном ядре гипоталамуса, а также в дугообразном, дорсомедиальном и паравентрикулярном ядрах.

Лептин, интегрированный в систему обратной связи с гипоталамическими нейропептидами, особенно с нейропептидом Y, участвует в системе регуляции энергетического баланса. Проникнув в гипоталамус, лептин через лимбическую долю и ствол мозга подавляет аппетит. Через стимуляцию активности симпатической нервной системы лептин снижает потребление энергии и увеличивает её расход. Присутствие рецепторов лептина в периферических органах и тканях (жировой, печени, скелетной мускулатуре, поджелудочной железе, яичниках, предстательной железе, плаценте, почках, легких) объясняет его влияние на гемопоэз, ангиогенез, иммунные реакции, уровень артериального давления, метаболизм костной ткани [18].

У большинства пациентов ОАС отмечается не только повышенный уровень лептина в крови, но и резистентность к лептину. Чёткой концепции относительно механизмов снижения чувствительности к лептину у пациентов ОАС нет, однако существует ряд гипотез. Согласно одной из них, происходит замедление проникновения лептина через гематоэнцефалический барьер. По другой гипотезе, снижение чувствительности к лептину связано с поломкой в работе специфического транспортного протеина, поскольку гормон циркулирует в связанном состоянии. Третьей причиной может являться снижение чувствительности гипоталамических рецепторов к лептину, нарушения его взаимодействия с ними [19]. Избыток лептина и особенно резистентность к лептину у пациентов ОАС способны вызывать нарушения углеводного и липидного обмена, а также множество потенциально атерогенных эффектов: индукцию эндотелиальной дисфункции, нарушение агрегации тромбоцитов, миграции, гипертрофии и пролиферации клеток сосудистых гладких мышц [20].

Стимулируют секрецию лептина фактор некроза опухолей альфа (ФНОα), инсулин, глюкокортикоиды, эстрогены, интерлейкин-1. Тормозят секрецию лептина: катехоламины, андрогены, свободные жирные кислоты, гормон роста, тиреоидные гормоны, а также переедание и пища с высоким содержанием жиров. Вторым по значимости адипокином в патогенезе развития метаболических нарушений у пациентов ОАС является ФНОα.

В жировой ткани **ФНОα** подавляется как адипоцитами, так и преадипоцитами. При этом сам цитокин влияет на дифференцировку жировых клеток и апоптоз пре- и адипоцитов. С повышением продукции ФНОα связано развитие инсулинорезистентности, особенно в жировой ткани, у пациентов ОАС. Под его влиянием снижается активность тирозинкиназы инсулинового рецептора, усиливается фосфорилирование серина субстрата инсулинового рецептора 1; уменьшается экспрессия GLUT4 в жи-

ровой и мышечной тканях. Через активацию гормон-чувствительной липазы в адипоцитах ФНОα стимулирует липолиз, а также тормозит активность липопротеиновой липазы [21].

В печени ФНОα подавляет экспрессию генов, участвующих в поглощении и метаболизме глюкозы, окислении жирных кислот; увеличивает экспрессию генов, вовлечённых в синтез «*de novo*» холестерина и жирных кислот. ФНОα оказывает прямое тормозящее воздействие на секрецию тиреоидных гормонов и дейодиназную активность в щитовидной железе [22].

Интерлейкин 6 (ИЛ6) — третий по значимости цитокин, вырабатываемый висцеральными адипоцитами, с которым у пациентов ОАС связано нарушение энергетического гомеостаза, термогенеза, импульсной секреции лютеинизирующего гормона, гормона роста. ИЛ6 за счёт стимулирования образования С-реактивного белка, способствует развитию эндотелиальной дисфункции и риска кардиоваскулярных осложнений у пациентов ОАС. Данный цитокин снижает экспрессию липопротеиновой липазы, оказывая локальное влияние на поглощение свободных жирных кислот (СЖК) адипоцитами. ИЛ6 оказывает прямое воздействие на метаболические процессы в печени путём подавления в ней чувствительности рецепторов инсулина. ФНОα, глюкокортикоиды и катехоламины стимулирует продукцию ИЛ6 [23].

Адипонектин секретируется исключительно зрелыми адипоцитами. В норме адипонектин уменьшает резистентность к инсулину, стимулируя фосфорилирование тирозина (рецептора инсулина); снижает поступление СЖК в печень и стимулирует их окисление путём активации протеинкиназы, способствуя сокращению продукции глюкозы печенью, а также синтеза триглицеридов ЛПОНП. В мышечной ткани адипонектин стимулирует окисление СЖК, уменьшает внутриклеточные накопления липидов и улучшает чувствительность мышечной ткани к инсулину. В эксперименте также показано, что адипонектин обладает противовоспалительными и антиатерогенными эффектами. В сосудистой стенке адипонектин тормозит адгезию моноцитов к эндотелию, снижая экспрессию молекул адгезии, подавляет трансформацию макрофагов в пенистые клетки, снижает пролиферацию и миграцию миоцитов, захват ЛПНП формирующейся атеросклеротической бляшкой и продукцию макрофагами ФНОα. Адипонектин увеличивает продукцию оксида азота в эндотелиальных клетках, стимулирует ангиогенез. У пациентов ОАС уменьшение синтеза адипонектина приводит к снижению его защитных свойств в отношении сосудистой стенки за счёт прогрессирования атеросклероза вследствие нарушения липидного обмена (высокий уровень ЛПНП,

ЛПОНП, триглицеридов, значительное увеличение индекса атерогенности) [23].

Резистин продуцируется в основном преадипоцитами и в меньшей степени зрелыми адипоцитами висцеральной жировой ткани. У пациентов ОАС роль этого полипептида в механизмах развития резистентности к инсулину до конца невыяснена. При регулярно повторяющихся эпизодах апноэ в течение всего времени сна в жировой ткани происходит гипертрофия и гиперплазия адипоцитов. В результате меняется продукция цитокинов, нарушается их функция и, как следствие, происходит сбой системного метаболизма [23].

Ночная гипоксемия, ОАС и основной обмен

Для пациентов ОАС характерно развитие энергетического дисбаланса (несоответствие между потреблением и затратами энергии) в результате нарушения нескольких основных факторов, влияющих на расход энергии.

Во-первых — уровень основного обмена (ОБ). Он должен быть пропорционален массе тела (без жира) и поверхности тела, соответствовать затратам энергии на поддержание основных физиологических функций в стандартных условиях (в состоянии бодрствования и покоя, в тепле, не менее чем через 12 часов после приёма пищи).

Во-вторых — термогенный эффект (ТЭ). Он представляет собою специфическое динамическое действие пищи, составляющее примерно 5–15% общей затраты энергии и связанное с дополнительными расходами энергии на пищеварение со стимуляцией метаболизма благодаря притоку нового субстрата. Третьим фактором является физическая активность (ФА) [24].

Интермиттирующая гипоксемия является пусковым механизмом нарушения основного обмена у данной категории больных. Публикации последних лет сообщают, что индекс десатурации обратно пропорционален расходу энергии во сне и в период бодрствования. Посталиментарный термогенез у тучных достоверно ниже, чем у лиц с нормальной массой тела, что частично может быть обусловлено нарушением активности симпатической нервной системы, а также нарушением чувствительности β-адренорецепторов к катехоламинам. Нарушение функции адаптивного термогенеза у пациентов ОАС вызывает резкое увеличение массы тела, а также создаёт трудности с её снижением. В ряде научных работ удалось установить независимую связь между расходом энергии в покое и выраженностью расстройств дыхания во сне. По мере увеличения

степени тяжести ОАС происходит увеличение дыхательного коэффициента что приводит к окислению углеводов, вместо жиров и активации «стресс-систем». Данные механизмы являются предрасполагающими для развития ожирения у пациентов с нарушениями дыхания в ночной период времени [25].

Оксидативный стресс также вносит свою лепту в потенциальные механизмы возникновения метаболических нарушений у пациентов ОАС. Цикл «гипоксия/реперфузия», существующий при ОАС, лежит в основе повышения продукции активных форм кислорода (ROS). В человеческом организме большинство метаболических и физиологических процессов протекает с участием кислорода, в результате чего в клетках образуются агрессивные формы кислорода или высокоактивные радикалы кислорода. К последним относят пероксид водорода, радикал водорода, супероксидный анион-радикал, гипохлорную кислоту и многие другие. В норме митохондрии производят внутриклеточные радикалы кислорода, которые в физиологически невысоких концентрациях участвуют в регуляции синтеза простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов, обеспечивают работу клеточного иммунитета, регулируют рост, дифференцировку клеток организма. В больших количествах они могут активировать свободно радикальное окисление липидов, повреждать РНК и ДНК, жиры и белки (в том числе ферменты), приводя к повреждению тканей и смерти клетки [26].

Для поддержания баланса свободных радикалов в организме работает антиоксидантная система, в которую входят ураты, глутатион, убихинон, тиоредоксин, некоторые белки (ферритин, трансферрин, церулоплазмин, лактоферрин) и др. При возникновении дисбаланса между активными формами кислорода и анти оксидантной системой возникает окислительный стресс. Интермиттирующая гипоксия, сопровождающая ОАС, приводит к активации некоторых НАДФН-оксидаз, что способствует окислительному повреждению и усилению воспалительного ответа [27].

Кроме системной гипоксемии увеличение жировой массы у пациентов ОАС сопровождается локальной гипоксией, которая обуславливает развитие и поддержание воспаления жировой ткани. В результате воспалительной реакции активируются с-Jun-N-терминальная киназа (JNK), ингибитор киназы «каппа би» (IKK), протеин киназа. Это приводит в цитозоле к высвобождению нуклеарного фактора транскрипции нуклеарного фактора «каппа би» (NF-κB) и гипоксия-индуцируемого фактора — 1 (HIF-1) как в адипоцитах, так и макрофагах. NF-κB мигрирует в ядро клетки и стимулирует транскрипцию генов многочисленных регуляторных субстанций, в том числе адипокинов. Цитокины индуцируют в адипоцитах воспалительный сдвиг, что вызы-

вает ещё большее усиление продукции цитокинов. Этот факт послужил основой представления о том, что воспаление жировой ткани процесс самоподдерживающийся: однажды инициированный он прогрессирует без наличия дополнительных факторов. При этом чем тяжелее ночная гипоксемия у пациентов ОАС, тем быстрее и значимее развивается воспаление жировой ткани. Характерным морфологическим признаком воспаления жировой ткани является её инфильтрация макрофагами. При этом они могут составлять до 40% всех клеток жировой ткани. При прогрессировании воспаления на фоне остановок дыхания развивается фиброз, характеризующийся накоплением соединительнотканых клеток и экстрацеллюлярного матрикса в виде аморфной зоны вокруг гипертрофированных и/или погибших адипоцитов [28].

Особый интерес для понимания патогенеза метаболических нарушений у пациентов ОАС в результате воспаления жировой ткани представляют данные о наличии в адипоцитах рецепторов врождённого иммунитета — Toll-подобных рецепторов (TLRs), в первую очередь TLR4. Специфичным лигандом TLR4 является липополисахарид (ЛПС). Активация TLR4 включает внутриклеточные киназы. Они обеспечивают перемещение нуклеарного фактора NF-κB в ядро клетки с последующей активацией образования провоспалительных генов, кодирующих синтез цитокинов, хемокинов, адипокинов. Стимуляция TLR4 изолированных адипоцитов повышает секрецию ИЛ-6, ФНОα, резистина, снижает уровень адипонектина. Совокупность этих реакций обуславливает развитие инсулин резистентности (ИР) в адипоцитах, гепатоцитах и мышечных клетках. Активация TLRs существенно усиливает липолиз. Установлено, что наличие TLR4 является необходимым условием инфильтрации ЖТ макрофагами, т. е. условием развития воспаления жировой ткани [29].

НАРУШЕНИЕ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ОАС

Накоплению избыточного веса у большинства пациентов ОАС способствует нарушение пищевого поведения. Происходит сбой систем, контролирующих внутреннюю потребность в пище. Запускаются программы по избыточному запасанию питательных веществ, с притуплением чувства насыщения и замедлением расхода энергии.

Энергетический баланс регулируется двумя типами нейронов аркуантных ядер [30]:

1. Про опио-мелано-кортиновыми нейронами (РОМС, ПОМК), которые выделяют альфа-меланоцитостимулирующий гормон (α-MSH, альфа-МСГ), кокаин и амфетамин-опосредованные

транскрипты (CART, KART). Они уменьшают потребление пищи и увеличивающие расход энергии.

2. Нейронами, продуцирующими меланин-опосредованный белок (AGRP, или агути-подобный пептид, АПП) и нейропептид Y (NPY, НPY). Они увеличивают потребление пищи и уменьшающие расход энергии.

Альфа-меланоцитостимулирующий гормон, выделяемый POMC-нейронами, стимулирует меланокортиновые рецепторы (MCR3 и MCR4) паравентрикулярных ядер, которые затем активируют нейрональный путь, проецирующий на ядра солитарного тракта, и повышают симпатическую активность и расход энергии. Меланин-опосредованный белок действует как антагонист MCR4 [34].

Инсулин, лептин и холецисто-кинин (гормоны, ингибирующие AGPG- и NPY-нейроны и стимулирующие соседние POMC- и CART-нейроны) уменьшают потребление пищи [32].

Грелин продуцируется в основном P/D1-клетками слизистой оболочки фундального отдела желудка. Грелин активирует AGPG- и NPY-нейроны и стимулирует потребление пищи. Он циркулирует в крови в основном, в неактивной форме и становится биологически активным (ацилированный грелин) в ответ на голодание. Во время сна происходит повышение общего грелина, с уменьшением соотношения обций/активный грелин по сравнению с бодрствованием. Рецепторы растяжения желудка активируют сенсорные афферентные пути в составе блуждающего нерва и совместно с гастроинтестинальными гормонами (пептид YY (PYY) и холецисто-кинин) подавляют аппетит и дальнейшее поступление пищи [33].

Гипоталамус и ствольные структуры мозга (дугобразное ядро, паравентрикулярное ядро, ядро одиночного пути, дорзальное двигательное ядро блуждающего нерва и другие) участвуют в восприятии сигналов насыщения, опосредуемых гормонами, адипокинами, нейропептидами и их метаболитами и трансформации полученной информации в поведенческие реакции. Однако функциональная организация гипоталамуса или прочих нервных центров, отвечающих за пищевое поведение у людей с ожирением, отличается от таковой у людей с отсутствием избыточной массы тела. Преобразование периферического сигнала происходит при помощи нейротрансмиттеров, к которым относятся катехоламины (дофамин, адреналин и норадреналин) и индоламины (серотонин). Дофамин, норадреналин и адреналин являются последовательными звеньями цепи превращений аминокислоты тирозина. Роль дофаминергических нейронов в регуляции пищевого поведения крайне важна [34].

Известно 5 типов рецепторов дофамина, которые разделены на 2 подтипа в зависимости от воздействия на аденилат циклазу — D1-подобные (D1, D5) — активирующие и D2-подобные (D2, D3, D4) — ингибирующие. В настоящее время роль D1-подобных рецепторов в регуляции пищевого поведения не доказана. Роль D2-подобных рецепторов определяется не только их количеством, но и местом локализации [35].

Норадреналин реализует своё действие в клетках паравентрикулярных и вентромедиальных ядер гипоталамуса. Воздействие на $\alpha 1$ -, $\beta 2$ - и $\beta 3$ -адренорецепторы приводит к снижению аппетита, а стимуляция $\alpha 2$ -рецепторов, наоборот, стимулирует аппетит. Одним из важнейших трансмисмиттеров, участвующих в регуляции энергетического гомеостаза, который заключается в стимуляции одних и ингибировании других нейронов гипоталамуса периферическими гормонами, является серотонин. Он представляет собой соединение, имеющее в организме человека функцию гормона и нейромедиатора. Самая высокая его концентрация наблюдается в эпифизе, где он служит предшественником для биосинтеза мелатонина. Мелатонин — основной компонент пусковой системы организма, функцией которого является передача информации о световом режиме организму, регулируя цикл сон-бодрствование [36].

Серотонин синтезируется из триптофана. Эффекты серотонина реализуются через его рецепторы. В патогенезе ожирения задействованы лишь их часть: 5-HT_{2C}, 5-HT_{1A} и 5-HT_{2B}, а также все ещё мало изученный 5-HT₆ [37].

Точкой приложения серотонина является меланокортиновая система. В дугообразных ядрах гипоталамуса серотонин активирует ПОМК/КАРТ-нейроны, что приводит к увеличению выработки α -МСГ и, соответственно, снижению потребления пищи, а взаимодействие с АПБ-нейронами предотвращает подавление секреции α -МСГ. Серотонин, вырабатываемый в ЖКТ, также вносит вклад в энергетическую регуляцию, стимулируя моторику ЖКТ и секрецию соляной кислоты в желудке и бикарбонатов в двенадцатиперстной кишке, а также реализует вазоактивные свойства в слизистой и подслизистой оболочках и определяет вкусовые ощущения. Для выработки серотонина в организме необходимо: 1) поступление с пищей триптофана — аминокислоты, необходимой для непосредственного синтеза серотонина в синапсах; 2) поступление глюкозы, стимуляция выброса инсулина в кровь, стимуляция катаболизма в тканях и, как следствие, — повышение уровня триптофана в крови [38].

С этими фактами напрямую может быть связана булимия и пристрастие к пище, богатой углево-

дами. Серотонин способен вызвать субъективное ощущение сытости, причём, когда в организм поступает пища, в том числе содержащая триптофан, увеличивается выработка серотонина, что повышает настроение. Мозг быстро улавливает связь между этими явлениями — и в случае депрессии (серотонинового голодания), незамедлительно «требуется» дополнительного поступления пищи с триптофаном или глюкозой. Наиболее богаты триптофаном продукты, которые почти целиком состоят из углеводов, например, хлеб, бананы, шоколад или чистые углеводы: сахар или фруктоза [39].

Причиной сбоя нормального функционирования центров гипоталамуса и эпифиза, ответственных за энергетический баланс, у пациентов ОАС является повторяющаяся каждую ночь гиперактивация симпатической нервной системы в результате интермиттирующей гипоксемии и нарушения структуры сна. Это приводит к дисбалансу чувства голода и чувства насыщения, нарушению суточного ритма приёма пищи.

Часто развивается синдромом «ночной еды», когда у пациентов возникает сильное чувство голода в вечернее и ночное время. Они не могут заснуть, не съев избыточного количества пищи. Но в ряде случаев это не приносит удовлетворения. Нередко могут развиваться психические нарушения. Резкое повышение объёма потребления пищи, увеличение её калоража за счёт легкоусвояемых углеводов и жиров у пациентов ОАС является своеобразным защитным механизмом от тревожного и эмоционального дискомфорта. Снижение физической активности вследствие избыточной дневной сонливости ещё больше усугубляет прирост массы тела и способствует прогрессированию степени ночных дыхательных расстройств. Формируется порочный круг. Большая доля потребляемых пищевых веществ, не уравновешенная процессами липосинтеза, трансформируется в метаболическую инертную жировую массу. Обеспечение возрастающих метаболических потребностей, компенсируется избытком пищи. Это приводит к неадекватному использованию энергетического ресурса или «клеточному голоданию», которое при явлениях апноэ во сне дополняется «кислородным голоданием», ещё большим накоплением висцерального жира [40].

ОАС И НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

В настоящий момент времени ОАС рассматривается, как независимый фактор риска развития нарушения толерантности к глюкозе (инсулинорезистентность (ИР), гипергликемия натощак) и сахарного диабета (СД). По данным рандомизированных клинических исследований (РКИ) развитие нарушений углеводного обмена встречается у 29,6% пациентов ОАС

лёгкой степени тяжести, у 50% пациентов средней степени тяжести и у 61,8% пациентов с тяжёлым течением апноэ. Эпидемиологические исследования, проведённые в разных странах и на разных популяциях, выявили достоверную связь между индексом апноэ-гипопноэ и риском развития ИР, СД2 [41].

Одной из целей многоцентрового популяционного когортного исследования Sleep Heart Health Study (2004) было выявление связи между ОАС, нарушением толерантности к глюкозе и инсулин резистентностью в общей популяции населения. У 2656 лиц проводилась полисомнография, определение инсулина, глюкозы натощак, НОМА-индекса и ПГТТ. По сравнению с референтной группой (ИАГ < 5/час), у пациентов ОАС со средней и тяжёлой степенью отношение шансов для нарушения толерантности к глюкозе составило соответственно 1,27 и 1,46 после поправки на возраст, пол, ИМТ и окружность талии. По мере уменьшения средней сатурации во время сна у исследуемых лиц повышался НОМА-индекс. Известно, что увеличение массы тела, особенно за счёт висцерального жира является фактором риска развития ИР. Результаты исследования Sleep Heart Health Study показали, что ОАС ассоциируется с нарушением уровня глюкозы натощак и толерантности к глюкозе независимо от пола, возраста, расовой принадлежности, ИМТ и объёма талии. Авторы сделали вывод, что ОАС приводит к нарушению метаболизма глюкозы независимо от ожирения. Апноэ во сне повышает риск развития диабета через патофизиологические механизмы, отличные от таковых при ожирении [42].

В ряде исследований было установлено, что каждое дополнительное апноэ в течение часа сна увеличивает уровень инсулина натощак и НОМА-индекс на 0,5%. Кроме того, уровень HbA1c и глюкозы натощак выше у пациентов ОАС по сравнению с теми лицами, кто не имел остановок дыхания в ночной период времени независимо от индекса массы тела [43, 44].

Ряд популяционных исследований продемонстрировали нарушения углеводного обмена не только при ОАС, но и при наличии храпа. При наблюдении 2668 мужчин в возрасте 30-69 лет на протяжении 10 лет и показали, что храпящие мужчины с ожирением в 7 раз чаще подвержены риску развития диабета, чем не храпящие мужчины с ожирением независимо от возраста, прибавки массы, курения, принятия алкоголя и физической активности [45].

Данные другого исследования Nurses' Health Study с вовлечением 69852 медицинских сестёр в возрасте 40-65 лет без диабета, сердечно-сосудистых и опухолевых заболеваний на момент начала исследования показали, что в течение 10 лет постоянный храп в 2 раза повышает риск развития СД2 независимо от возраста и ИМТ. Установлено, что при на-

растании степени тяжести ОАС, независимо от возраста и ИМТ, уровень глюкозы натощак и после нагрузки увеличивался, а чувствительность к инсулину уменьшалась [46].

Патогенез нарушений углеводного обмена у пациентов ОАС включает в себя несколько взаимосвязанных звеньев. Интермиттирующая гипоксия и фрагментация сна вызывают повышение активности симпатической нервной системы и уровня катехоламинов; происходит повышение уровня кортизола, связанное с нарушением регуляции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси. Катехоламины стимулируют гликогенолиз, глюконеогенез и секрецию глюкагона. Кроме того, активация СНС стимулирует липолиз, вследствие чего повышается циркуляция свободных жирных кислот и глицерина в портальный кровоток. Поступая в печень, СЖК становятся субстратом для формирования атерогенных липопротеидов, а также препятствуют связыванию инсулина с гепатоцитом. Инсулин резистентность гепатоцитов приводит к снижению синтеза гликогена, активации гликогенолиза и глюконеогенеза. По мере истощения функции β -клеток поджелудочной железы, наступает декомпенсация углеводного обмена, сначала в виде нарушенной гликемии натощак, нарушенной толерантности к глюкозе, а затем и СД 2 типа [47].

Оксидативный стресс инициирует системное воспаление, которое сказывается на метаболизме и секреции жировой ткани, повышает уровни циркулирующих интерлейкинов, ФНО- α . Нарушается антистеатогенное действие лептина. В норме он, воздействуя на активность АМФ-киназы, увеличивает окисление жирных кислот в мышцах, снижает содержание интрамиоцеллюлярных липидов, повышает чувствительность тканей к инсулину, предохраняя организм от развития липотоксикоза. В процессе лечения пациентов ОАС в сочетании с метаболическими и гормональными нарушениями важно предотвратить развитие глоточных коллапсов, снизить симпатическую активность на фоне ночной гипоксемии, устранить грубую фрагментацию сна. Необходимо разорвать порочный круг повреждения эндотелия сосудов, уменьшить кардиоваскулярные риски, нормализовать углеводный и липидный обмен, восстановить адекватные процессы энергетического обмена и пищевого поведения больных [48].

По результатам ряда исследований респираторной поддержка с помощью различных вариантов масок в режиме постоянного положительного воздухоносного давления в дыхательных путях (СРАР-терапия) способна решить поставленные задачи. Респираторная поддержка направлена на создание «воздухоносного стента», противодействующего развитию коллапсов верхних дыхательных путей (ВДП) и апноэ во сне [49].

К сожалению, влияние СРАР-терапии на метаболический синдром остаётся малопонятным. В большинстве исследований, отмечена существенная стабилизация артериального давления при использовании СРАР [50]. В исследованиях, посвящённых воздействию СРАР-терапии на инсулин резистентность и липидный профиль, зарегистрированы противоречивые результаты. Выбор режимов вентиляционной поддержки, сроков её проведения и разработка алгоритмов комплексного лечения пациентов ОАС с метаболическим синдромом требуют дальнейшего изучения [51].

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. Tasali, Leproult R., Ehrmann D.A., Van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008; 105 (3): 1044–1049. PMID: PMC2242689, DOI: 10.1073/pnas.0706446105.
2. Jennum P., Riha R.L. Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 907-914. PMID: 19336593, DOI: 10.1183/09031936.00180108.
3. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999 Aug 1; 22(5): 667-89. PMID: 10450601.
4. Butt M., Dwivedi G., Khair O., Lip G.Y. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Int. J. Cardiol.* 2010; 139: 7-16. PMID: 19505734, DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.05.021.
5. Ryan S., Taylor C.T., McNicholas W.T. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation*. 2005; 112 (17): 2660-7. PMID: 16246965, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.556746.
6. Drager L.F., Togeiro S.M., Polotsky V.Y., Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013 Aug 13; 62(7): 569-76. PMID: PMC4461232, DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.045.
7. Fava C., Montagnana M., Favaloro E.J., Guidi G.C., Lippi G. Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular diseases. *Semin. Thromb. Hemost.* 2011 Apr; 37(3): 280-97. PMID: 21455862, DOI: 10.1055/s-0031-1273092.
8. Ryan S., Taylor C.T., McNicholas W.T. Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? *Thorax* 2009 Jul; 64(7): 631-6. PMID: 19561283, DOI: 10.1136/thx.2008.105577.
9. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome — an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev.* 2003 Feb; 7(1): 35-51. PMID: 12586529.
10. O'Driscoll D.M., Horne R.S., Davey M.J., Hope S.A., Anderson V., Trinder J., Walker A.M., Nixon G.M. Increased sympathetic activity in children with obstructive sleep apnea: cardiovascular implications. *Sleep Med.* 2011 May; 12(5): 483-8. PMID: 21521626, DOI: 10.1016/j.sleep.2010.09.015.
11. Valencia-Flores M1., Orea A., Castaño V.A., Resendiz M., Rosales M., Rebollar V., Santiago V., Gallegos J., Campos R.M., González J.,

- Oseguera J., García-Ramos G., Bliwise D.L. Prevalence of sleep apnea and electrocardiographic disturbances in morbidly obese patients. *Obes Res.* 2000 May; 8(3): 262-9. PMID: 10832770, DOI: 10.1038/oby.2000.31.
12. Resta O., Foschino-Barbaro M.P., Legari G., Talamo S., Bonfitto P., Palumbo A., Minenna A., Giorgino R., De Pergola G. Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2001 May; 25 (5): 669-75. PMID: 11360149, DOI: 10.1038/sj.ijo.0801603.
 13. Fan J.F., Fan W.W., Gu Y.H., Zhang Y.K., Huang W.G., Hou Y., Lv W., Zhou L., Li R. The relationship between abdominal fat volume and obstructive sleep apnea hypopnea syndrome in obesity people. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi.* 2013 Jan; 29 (1): 37-9. PMID: 23600129.
 14. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Жировая ткань как эндокринный орган. Ожирение и метаболизм 2006; 1(6): 6-13. ISSN: 2071-8713, eISSN: 2306-5524.
Dedov I.I., Mel'nicenko G.A., Butrova S.A. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity and Metabolism* 2006; 1 (6): 6-13. ISSN: 2071-8713, eISSN: 2306-5524 [in Russian].
 15. Booth A., Magnuson A., Fouts J., Foster M.T. Adipose tissue: an endocrine organ playing a role in metabolic regulation. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2016 Apr 1; 26(1): 25-42. PMID: 26910750, DOI: 10.1515/hmbci-2015-0073.
 16. Nakamura K., Fuster J.J., Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J. Cardiol.* 2014 Apr; 63(4): 250-9. PMID: 23989503, DOI: 10.1016/j.jcc.2013.11.006.
 17. Van de Voorde J., Pauwels B., Boydens C., Decaluwé K. Adipocytokines in relation to cardiovascular disease. *Metabolism.* 2013 Nov; 62(11): 1513-21. PMID: 23866981, DOI: 10.1016/j.metabol.2013.06.004.
 18. Van de Voorde J., Boydens C., Pauwels B., Decaluwé K. Perivascular adipose tissue, inflammation and vascular dysfunction in obesity. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2014 May; 12(3): 403-11. PMID: 24846230.
 19. Ozen G., Daci A., Norel X., Topal G. Human perivascular adipose tissue dysfunction as a cause of vascular disease: Focus on vascular tone and wall remodeling. *Eur. J. Pharmacol.* 2015 Nov 5; 766: 16-24. PMID: 26424111, DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.09.012.
 20. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2006 Nov; 189(1): 47-60. PMID: 16580676, DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.03.003.
 21. Wang H., Luo W., Eitzman D.T. Leptin in thrombosis and atherosclerosis. *Curr. Pharm. Des.* 2014; 20(4): 641-5. PMID: 23688009.
 22. Smitka K., Marešová D. Adipose Tissue as an Endocrine Organ: An Update on Pro-inflammatory and Anti-inflammatory Microenvironment. *Prague Med. Rep.* 2015; 116(2): 87-111. PMID: 26093665, DOI: 10.14712/23362936.2015.49.
 23. Kuryszko J., Stawuta P., Sapikowski G. Secretory function of adipose tissue. *Pol. J. Vet. Sci.* 2016; 19(2): 441-6. PMID: 27487522, DOI: 10.1515/pjvs-2016-0056.
 24. Li Z.Y., Wang P., Miao C.Y. Adipokines in inflammation, insulin resistance and cardiovascular disease. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2011 Dec; 38(12): 888-96. PMID: 21910745, DOI: 10.1111/j.1440-1681.2011.05602.x.
 25. de Jonge L., Zhao X., Mattingly M.S., Zuber S.M., Piaggi P., Csako G., Cizza G.; NIDDK Sleep Extension Study Group. Poor sleep quality and sleep apnea are associated with higher resting energy expenditure in obese individuals with short sleep duration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012 Aug; 97(8): 2881-9. PMID: 22819277, DOI: 10.1210/jc.2011-2858.
 26. Cizza G., Piaggi P., Lucassen E.A., de Jonge L., Walter M., Mattingly M.S., Kalish H, Csako G, Rother KI; Sleep Extension Study Group. Obstructive sleep apnea is a predictor of abnormal glucose metabolism in chronically sleep deprived obese adults. *PLoS One.* 2013 May 29; 8(5): e65400. PMID: 23667085, DOI: 10.1371/journal.pone.0065400.
 27. Brochu-Gaudreau, K., Rehfeldt, C., Blouin, R., Bordignon, V., Murphy, B. D., Palin, M. F. (2010) Adiponectin action from head to toe. *Endocrine.* 2010 Feb; 37(1): 11-32. PMID: 20963555, DOI: 10.1007/s12020-009-9278-8.
 28. Carnagarin, R., Dharmarajan, A. M., Dass, C. R. (2015) PEDF-induced alteration of metabolism leading to insulin resistance. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015 Feb 5; 401:98-104. PMID: 25462587, DOI: 10.1016/j.mce.2014.11.006.
 29. Wang C., Ha X., Li W., Xu P., Gu Y., Wang T., Wang Y., Xie J., Zhang J. Correlation of TLR4 and KLF7 in Inflammation Induced by Obesity. *Inflammation.* 2017 Feb; 40(1): 42-51. PMID: 27714571, DOI: 10.1007/s10753-016-0450-z.
 30. Yeo G., Heisler L. Unraveling the brain regulation of appetite: lessons from genetics. *Nat. Neurosci.* 2012 Oct; 15(10): 1343-9. PMID: 23007189, DOI: 10.1038/nn.3211.
 31. Zegers D., Van Hul W., Van Gaal L.F., Beckers S. Monogenic and complex forms of obesity: insights from genetics reveal the leptin-melanocortin signaling pathway as a common player. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* 2012; 22(4): 325-43. PMID: 23272802.
 32. Fry M., Hoyda T., Ferguson A. Making sense of it: roles of the sensory circumventricular organs in feeding and regulation of energy homeostasis. *Exp. Biol. Med.* (Maywood). 2007 Jan; 232(1): 14-26. PMID: 17202582.
 33. Hoyda T.D., Smith P.M., Ferguson A.V. Gastrointestinal hormone actions in the central regulation of energy metabolism: potential sensory roles for the circumventricular organs. *Int. J. Obes. (Lond).* 2009 Apr; 33 Suppl 1:S16-21. PMID: 19363501, DOI: 10.1038/ijo.2009.11.
 34. Дедов И.И., Трошина Е.А., Мазурина Н.В. Роль нейротрансмиттеров в регуляции энергетического гомеостаза и возможности медикаментозной коррекции его нарушений при ожирении. Ожирение и метаболизм 2016; 13(1): 69-15. DOI: 10.14341/omet201619-15.
Dedov I.I., Troshina E.A., Mazurina N.V. The role of neurotransmitters in regulation of energy homeostasis and possibility of drug correction of its disturbances in obesity. *Obesity and Metabolism* 2016; 13(1): 69-15 DOI: 10.14341/omet201619-15 [in Russian].
 35. Guo J., Simmons W.K., Herscovitch P., Martin A., Hall K.D. Striatal dopamine D2-like receptor correlation patterns with human obesity and opportunistic eating behavior. *Mol Psychiatry.* 2014 Oct; 19(10): 1078-84. PMID: 24189966, DOI: 10.1038/mp.2014.102.
 36. van Strien T., Snoek H.M., van der Zwaluw C.S., Engels R.C. Parental control and the dopamine D2 receptor gene (DRD2) interaction on emotional eating in adolescence. *Appetite.* 2010 Apr; 54(2): 255-61. PMID: 19925838, DOI: 10.1016/j.appet.2009.11.006.
 37. Lam D.D., Garfield A.S., Marston O.J., Shaw J., Heisler L.K. Brain serotonin system in the coordination of food intake and body weight. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2010 Nov; 97(1): 84-91. PMID: 20837046, DOI: 10.1016/j.pbb.2010.09.003.
 38. Garfield A.S., Burke L.K., Shaw J., Evans M.L., Heisler L.K. Distribution of cells responsive to 5-HT₆ receptor antagonist-induced hypophagia. *Behav Brain Res.* 2014 Jun 1; 266:201-6. PMID: 24003350, DOI: 10.1016/j.bbr.2014.02.018.

39. Best J., Nijhout H.F., Reed M. Serotonin synthesis, release and reuptake in terminals: a mathematical model. Theor. Biol. Med. Model. 2010 Aug 19; 7: 34. PMID: PMC2942809, DOI: 10.1186/1742-4682-7-34.

40. Clark A., Mach N. Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes. J. Int. Soc. Sports Nutr. 2016 Nov 24; 13:43. PMID: PMC5121944, DOI: 10.1186/s12970-016-0155-6.

41. Bulcun E., Ekici M., Ekici A. Disorders of glucose metabolism and insulin resistance in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. Int. J. Clin. Pract. 2012 Jan; 66(1): 91-97. PMID: 22171909, DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02795.x.

42. Punjabi N.M., Shahar E., Redline S., Gottlieb D.J., Givelber R., Resnick H.E. Sleep Heart Health Study Investigators. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. Am. J. Epidemiol. 2004 Sep 15; 160(6): 521-30. PMID: 15353412, DOI: 10.1093/aje/kwh261.

43. Ip M.S., Lam B., Ng M.M., Lam W.K., Tsang K.W., Lam K.S. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002 Mar 1; 165(5): 670-6. PMID: 11874812, DOI: 10.1164/ajrcrm.165.5.2103001.

44. Araújo Lda S., Fernandes J.F., Klein M.R., Sanjuliani A.F. Obstructive sleep apnea is independently associated with inflammation and insulin resistance, but not with blood pressure, plasma catecholamines, and endothelial function in obese subjects. Nutrition. 2015 Nov-Dec; 31(11-12): 1351-7. PMID: 26429654, DOI: 10.1016/j.nut.2015.05.017.

45. Elmasry A., Janson C., Lindberg E., Gislason T., Tageldin M.A., Boman G. The role of habitual snoring and obesity in the development of diabetes: a 10-year follow-up study in a male population. J. Intern. Med. 2000 Jul; 248(1): 13-20. PMID: 10947876.

46. Al-Delaimy W.K., Manson J.E., Willett W.C., Stampfer M.J., Hu F.B. Snoring as a risk factor for type II diabetes mellitus: a prospective study. Am. J. Epidemiol. 2002 Mar 1; 155(5): 387-93. PMID: 11867347.

47. Stamatakis K.A., Punjabi N.M. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects Chest. 2010 Jan; 137(1): 95-101. PMID: PMC2803120, DOI: 10.1378/chest.09-0791.

48. Reutrakul S., Van Cauter E. Interactions between sleep, circadian function, and glucose metabolism: implications for risk and severity of diabetes. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2014 Apr; 1311: 151-73. PMID: 24628249, DOI: 10.1111/nyas.12355.

49. Patel S., White D.P., Malhotra A., Stanchina M.L., Ayas N.T. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. Arch. Intern. Med. 2003 Mar 10; 163(5): 565-71. PMID: 12622603.

50. Coughlin S.R., Mawdsley L., Mugarza J.A., Wilding J.P., Calverley P.M. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese males with OSA. Eur. Respir. J. 2007 Apr; 29(4): 720-7. PMID: 17251237, DOI: 10.1183/09031936.00043306.

51. Lin M.T., Lin H.H., Lee P.L., Weng P.H., Lee C.C., Lai T.C., Liu W., Chen C.L. Beneficial effect of continuous positive airway pressure on lipid profiles in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. Sleep Breath. 2015 Sep; 19(3): 809-17. PMID: PMC4559086, DOI: 10.1007/s11325-014-1082-x.

Статья получена/Article received 09.04.2018 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
26.04.2018 г.

БЛИЖАЙШИЕ КОНФЕРЕНЦИИ ЖУРНАЛА «АРХИВЪ ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЫ»

Дата конференции/ день недели	Тема	Место и время проведения
17.02.2018 г. (Суббота)	Ожирение в практике врача первичного звена. Современное состояние проблемы	г. Челябинск , отель «Отель Radisson Blu Челябинск», Ул. Труда, д. 179 09:30–14:30
20.02.2018 г. (Вторник)	Ведение полиморбидного пациента врачом первичного звена	г. Воронеж , ул. Студенческая, д. 10 (конференц-зал) 09:30–16:30
28.02.2018 г. (Среда)	Современная концепция ведения женщин в менопаузе врачом первичного звена	г. Москва , пер. Сивцев Вражек, д. 26/28, ФГБУ Поликлиника № 1 УДП РФ 15:30–18:15
27.03.2018 г. (Вторник)	Пациенты с желудочковыми аритмиями — какие они разные!	г. Москва , пер. Сивцев Вражек, д. 26/28, ФГБУ Поликлиника № 1 УДП РФ 15:30–18:15
30.03.2018 г. (Пятница)	Ожирение в практике врача первичного звена. Современное состояние проблемы	г. Ставрополь , ГК «Лесная Поляна», Кордон Столбик, д. 1 09:30–14:30
06-07.04.2018 г. (Пятница, Суббота)	Медицина боли в амбулаторной практике	г. Москва , Измайловское шоссе, д. 71, корпус 2Б, гостиница «Измайлово-Бета», конференц-зал «Сочи» 06.04.2018: 10:00–18:45 07.04.2018: 10:00–16:45
07.04.2018 г. (Суббота)	Ожирение в практике врача первичного звена. Современное состояние проблемы	г. Санкт-Петербург , конференц-зал отеля «Новотель», ул. Маяковского, д. 3а 10:30–13:30

Все образовательные мероприятия журнала «Архивъ внутренней медицины» подаются на аккредитацию в Координационный совет по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования для получения слушателями образовательных кредитов в рамках пилотного проекта по развитию НМО.

Записаться для участия в конференциях Вы можете, отправив свои ФИО на адрес электронной почты school@medarhive.ru или заполнив форму предварительной регистрации на сайте журнала по адресу: <http://school.medarhive.ru/2014-02-16-18-03-21/264.html>

21

**М.А. Белополюская*^{1,2}, В.Ю. Аврутин³,
Е.А. Рукояткина⁴, А.В. Дмитриев^{2,5}**

¹ — Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

² — Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

³ — Институт теории систем автоматического управления, Штутгарт, Германия

⁴ — Родильный дом № 16, Санкт-Петербург, Россия

⁵ — Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

ХРОНИЧЕСКИЕ ГЕПАТИТЫ В И С У ЖЕНЩИН: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЛАЦЕНТЫ

M.A. Belopolskaya*^{1,2}, V.Yu. Avrutin³, E.A. Rukoiatkina⁴, A.V. Dmitriev^{2,5}

¹ — Clinical Infectious Disease Hospital named after S.P. Botkin, St. Petersburg, Russia

² — Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

³ — Institute for Systems Theory, University of Stuttgart, Stuttgart, Germany

⁴ — 16-th maternity hospital, St. Petersburg, Russia

⁵ — St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

CHRONIC HEPATITIS B AND C IN WOMEN: COURSE OF PREGNANCY, DELIVERY AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE PLACENTA

Резюме

Несмотря на широкую распространенность хронических гепатитов во всем мире, влияние этих заболеваний на течение беременности и родов в настоящее время изучено недостаточно. В последнее время начали появляться работы, анализирующие взаимосвязь между состоянием плаценты и риском передачи гепатита от матери ребенку. Целью данной работы было провести сравнительный анализ особенностей течения беременности у женщин с хроническими гепатитами В и С (ХГВ и ХГС, соответственно), оценить взаимосвязь воспалительных изменений в плаценте и частотой обнаружения маркеров гепатитов в пуповинной крови. Был проведен ретроспективный анализ случайным образом отобранных историй родов женщин, с хроническими гепатитами, рожавших в родильном доме № 16 г. Санкт-Петербурга. В исследование были включены 35 беременных с ХГВ и 36 беременных с ХГС. В исследование не включались женщины с ко-инфекцией, а также с циррозом печени и тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Пациентки в исследуемых группах не имели достоверных отличий по возрасту, весо-ростовым показателям, количеству беременностей и родов в анамнезе. По результатам исследования не было выявлено существенных различий в состоянии новорожденных от матерей с ХГВ и ХГС. По нашим данным, анемия во время беременности достоверно чаще встречалась у женщин с ХГВ, чем у женщин с ХГС. Было показано, что хориодецидуит встречался почти у половины обследованных женщин в обеих группах. Обращает на себя внимание тот факт, что частота преждевременного разрыва плодного пузыря в обеих группах была существенно выше, чем в среднем в популяции. Кроме того, была выявлена достоверная взаимосвязь между наличием воспалительных изменений в плаценте и обнаружением HBsAg в пуповинной крови. Эта взаимосвязь позволяет предположить, что у женщин с воспалительными изменениями в плаценте риск вертикальной передачи гепатита В может быть выше.

Ключевые слова: хронические гепатиты В и С, плацента, воспалительные изменения

Для цитирования: Белополюская М.А., Аврутин В.Ю., Рукояткина Е.А., Дмитриев А.В. ХРОНИЧЕСКИЕ ГЕПАТИТЫ В И С У ЖЕНЩИН: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЛАЦЕНТЫ. Архив внутренней медицины. 2018; 8(1): 22-28. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-22-28

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

Abstract

Despite the widespread prevalence of chronic hepatitis all over the world, the impact of these diseases on the pregnancy course and on the childbirth is still insufficiently investigated. Recently, some studies have been published, discussing the relationship between the state of the placenta and the risk of the mother to child transmission of hepatitis. The aim of this work was to make a comparative analysis of the features of pregnancy in women with chronic hepatitis B and C (CHB and CHC, respectively), to evaluate the relationship between inflammatory changes in the placenta and the frequency of hepatitis markers detection in cord blood. In this work we present a retrospective analysis of the birth histories of randomly selected women with chronic hepatitis which gave birth in the maternity hospital No. 16 in St. Petersburg. In total, 35 pregnant women with CHB and 36 pregnant women with CHC were included in this study. Excluded from the study were women with co-infections, cirrhosis and severe concomitant diseases. The studied groups had no significant differences in the age, weight and height, as well as in the number of pregnancies and childbirths in the anamnesis. According to the results of our study, there were no significant differences in the state of newborns from the mothers with CHB and CHC. According to our data, anemia during pregnancy occurred significantly more frequently in women with CHB than with CHC. It has been shown that in both groups, the choriodecidualitis was observed in almost a half of the women. Remarkably, the frequency of premature rupture of membrane in both groups was significantly higher than the average in the population. In addition, a reliable relationship between inflammatory changes in the placenta and the detection of HBsAg in the cord blood was revealed. This relationship suggests that in women with inflammatory changes in the placenta, the risk of hepatitis B vertical transmission may be higher.

Key words: *chronic hepatitis B and C, placenta, inflammatory changes*

For citation: Belopolskaya M.A., Avrutin V.Yu., Gruyatkina E.A., Dmitriev A.V. CHRONIC HEPATITIS B AND C IN WOMEN: PECULIARITIES OF PREGNANCY, GENES AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE PLACENT. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(1): 22-28. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-22-28

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-22-28

HBV — вирус гепатита В, HCV — вирус гепатита С, ПИОВ — преждевременное излитие околоплодных вод, РИОВ — раннее излитие околоплодных вод, ХГВ — хронический гепатит В, ХГС — хронический гепатит С

Введение

Несмотря на достигнутые в последние годы успехи, хронические гепатиты В (ХГВ) и С (ХГС) продолжают оставаться серьезной проблемой для здравоохранения. Инфицированность населения вирусами гепатитов В (HBV) и С (HCV) существенно отличается в зависимости от региона. Инфицированность беременных, как правило, соответствует среднему уровню инфицированности населения в данном регионе.

В странах Европы распространенность HBsAg у беременных может колебаться от 0,1% на северо-западе до 1-4% на юге. В Российской Федерации (РФ) частота обнаружения HBsAg у беременных в 2015 г. составила 0,5% [1].

Распространенность HCV-инфекции у беременных в Европе колеблется в интервале от 1 до 2,5% [2]. Частота выявления антител к HCV у беременных в России в 2002 г. составила 2,8% [3]. В настоящее время, по данным официальной статистики, в некоторых регионах РФ количество беременных с наличием в крови антител к HCV выросло в 3–5 раз по сравнению с 2000–2001 гг. В настоящее время обследование на HBsAg и антитела к HCV в первом и третьем триместрах беременности регламентировано приказом Министерства здравоохранения РФ № 572н от 1.11.2012 г [4].

На сегодняшний день влияние беременности и родов на течение ХГВ изучено недостаточно. Считается, что женщины обычно хорошо переносят беременность на фоне ХГВ при условии отсутствия цирротической перестройки печени. Во время беременности,

как правило, не отмечается обострений ХГВ, показатели цитолитической активности часто нормализуются. В России течение ХГВ во время беременности изучалось только в отдельных регионах. Достаточно подробное исследование проведено в республике Саха (Якутия) [5, 6]. Было показано, что клинические проявления ХГВ у беременных характеризовались преобладанием астено-вегетативного и диспепсического синдромов (63%). Геморрагический синдром в виде кровоточивости десен наблюдался у 15%, гепатомегалия встречалась у 10% женщин [7].

Хорошо известно, что в отсутствие специфической иммунопрофилактики риск вертикальной передачи HBV инфекции у HBsAg-позитивных матерей может достигать 90% [8]. Доказано, что HBsAg легко преодолевает маточно-плацентарный барьер [9] и часто обнаруживается в пуповинной крови у детей, рожденных от HBsAg-позитивных матерей. В то же время, HBsAg обнаруживается в пуповинной крови далеко не всегда. Причины, по которым в некоторых случаях плацента становится проницаемой для HBsAg изучены недостаточно. В работах последнего времени активно изучалась взаимосвязь между обнаружением HBV и HBsAg в плаценте и частотой вертикальной передачи HBV инфекции [10,11]. Было показано, что существует статистически значимая связь между обнаружением HBsAg у новорожденных и наличием HBsAg в плаценте. Существенно выше риски передачи инфекции были при инфицировании клеток ворсинчатого эндотелия [11].

Наличие ХГС у женщины обычно не оказывает существенного влияния на течение беременности. Имеются работы, указывающие на большую

частоту развития сахарного диабета беременных у HCV-инфицированных женщин по сравнению с HCV-негативными, однако эта тенденция существенно больше выражена у женщин с избыточной прибавкой веса во время беременности, в то время как у женщин с недостаточной или адекватной прибавкой в весе увеличение частоты развития гестационного диабета не наблюдалось. Некоторые авторы отмечают связь между наличием ХГС и преждевременным разрывом плодного пузыря [12]. Кроме того, было выявлено, что наличие ХГС у матери чаще ассоциируется с рождением детей с низким весом [12]. Также было показано, что дети, рожденные от матерей с ХГС, чаще нуждаются в искусственной вентилиции легких [12]. Однако существуют определенные сложности в оценке влияния именно наличия ХГС у матери, так как для получения достоверных результатов необходимо исключить воздействие других факторов, например, употребления наркотиков. Появившиеся в последнее время работы, изучавшие большие группы пациентов, показали, что при ХГС повышается риск преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела, преждевременного разрыва плодного пузыря, а также риск развития гестационного сахарного диабета у матери и пороков развития у детей [12-16]. Кроме того имеются работы, указывающие на то, что HCV-инфекция у матери может быть ассоциирована с более частым развитием холестаза беременных [13, 15].

Большие популяционные исследования показали, что имеется связь между наличием ХГС у матери и преждевременными родами [13, 16]. Однако следует учитывать, что на развитие преждевременных родов могут оказывать влияние и другие факторы. В исследовании, проведенном L.E. Connell и соавторами [13], проведен многофакторный статистический анализ, включавший в себя такие факторы, как употребление наркотиков, табакокурение и употребление алкоголя. В этом исследовании было показано, что пациентки с ХГС имеют больший риск преждевременных родов [13]. Кроме того, в этом же исследовании было показано, что дети, рожденные от матерей с ХГС, чаще имеют более низкую массу тела при рождении и пороки развития. В исследовании, проведенном в Нью-Мехико [15], преждевременные роды (до 37 недели гестации) достоверно чаще встречались у HCV-позитивных женщин (24,5% против 14,9%), однако многофакторный анализ показал, что при исключении употребления метадона, курения и предшествующих преждевременных родов в анамнезе, различия перестают быть достоверными.

В 2011 г. были опубликованы результаты большого популяционного исследования, проведенного в США с 1998 г. по 2007 г., в котором была проанализирована частота развития перинатальных осложнений у женщин с ХГВ и ХГС и без [13]. Достоверные отличия были продемонстрированы в частоте преждевремен-

ного разрыва плодного пузыря при наличии ХГВ и без него. Было показано, что гестационный сахарный диабет достоверно чаще развивается у женщин с ХГВ и ХГС, чем без них. Кроме того, анемия во время беременности также чаще встречалась у женщин с ХГВ и ХГС. Частота встречаемости анемии у беременных существенно отличается в разных странах. В Европе, по данным ВОЗ, анемия у беременных встречается у 18,6-31,6%, в то время как в странах Африки этот показатель составляет 52,8-61,3% [17]. В то же время, анемия у беременных в развитых странах встречается в среднем у 14%, тогда как в развивающихся странах этот показатель может составлять 59% [18].

При доношенной беременности преждевременный разрыв плодных оболочек встречается в 2,7-17% случаев [19]. В то же время, при преждевременных родах этот показатель существенно выше. Дородовым излитием околоплодных вод сопровождается до 30-56% случаев преждевременных родов [19-24]. Преждевременным излитием околоплодных вод (ПИОВ) считается разрыв плодных оболочек до начала родовой деятельности, независимо от срока беременности. О раннем излитии околоплодных вод (РИОВ) говорят в случае разрыва плодных оболочек после начала родовой деятельности, но до полного открытия шейки матки [22]. В англоязычной литературе принят термин преждевременный разрыв плодного пузыря, объединяющий оба эти понятия. В отечественной литературе очень мало данных о частоте встречаемости этого осложнения беременности у женщин с хроническими гепатитами.

Плацентарная недостаточность — синдром, возникающий при различных заболеваниях матери и плода, проявлением которого являются молекулярные, клеточные, тканевые и, органные нарушения в системе мать-плацента-плод. Плацентарная недостаточность может быть компенсированной, субкомпенсированной и декомпенсированной. Частота развития плацентарной недостаточности у беременных с хроническими гепатитами изучена недостаточно.

Воспалительные изменения в плаценте встречаются часто при различных заболеваниях, но могут быть и у практически здоровых женщин [23]. Эти изменения могут быть причиной развития септических осложнений в послеродовом периоде у матери, а также причиной развития различных патологических состояний у новорожденного. Данные о частоте выявления гистологически подтвержденных воспалительных процессов в плаценте противоречивы: по данным разных авторов они выявляются в 5% — 40% случаев всех доношенных беременностей.

Хронический децидуит встречается в 15-41% случаев [24], причем значительно чаще при преждевременных родах. По данным отечественных авторов хориодецидуит встречается в $21,7 \pm 2,4\%$ своевременных

родов [25]. Взаимосвязь наличия воспалительных изменений в плаценте и частоты вертикальной передачи изучена недостаточно. Целью данной работы было провести сравнительный анализ особенностей течения беременности у женщин с ХГВ и ХГС, оценить взаимосвязь воспалительных изменений в плаценте и частотой обнаружения маркеров гепатитов в пуповинной крови.

Материалы и методы

В работе был проведен ретроспективный анализ отобранных случайным образом историй родов женщин, рожавших в родильном доме № 16 г. Санкт-Петербурга (главный врач — д.м.н., проф. Шапкайц В.А.) в 2014-2015 гг.

В исследование были включены 35 беременных с ХГВ (средний возраст 30,46±1,53 лет) и 36 беременных с ХГС (средний возраст 33,47±1,17 лет). Все женщины, включенные в исследование, имели доношенную беременность. Всем женщинам проводились стандартные клинические и биохимические исследования, регламентированные документами по ведению беременности. Кроме того, проводилось исследование пуповинной крови на наличие HBsAg у пациенток с ХГВ, и исследование пуповинной крови на антитела к HCV у женщин с ХГС. Забор крови осуществлялся из пуповинной вены сразу после рождения ребенка. Исследования проводились в Городском Вирусологическом Консультативно-диагностическом Центре (главный врач — к.м.н. Вашукова С.С.). Для определения HBsAg использовался набор реагентов «HBsAg-подтверждающий-ИФА-БЕСТ» для иммуноферментного подтверждения присутствия HBsAg фирмы «Вектор Бест» (чувствительность — 0,01 МЕ/мл). Антитела к HCV в пуповинной крови определялись с помощью набора реагентов для иммуноферментного выявления иммуноглобулинов классов G и M к HCV для автоматических иммуноферментных анализаторов «Бест анти-ВГС-авто» (фирма-производитель «Вектор Бест»).

Оценка степени фиброза во время беременности не проводилась (транзистентная эластография противопоказана, биопсия печени нежелательна, фибротест малоинформативен из-за измененного гормонального фона). Однако женщины, включенные в исследование, не имели клинических признаков далеко зашедших стадий фиброза печени.

Гистологическое исследование плацент проводилось в роддоме № 16. Критериями исключения были: ко-инфекция ВИЧ, микст-гепатиты ХГВ и ХГС, ко-инфекция гепатита дельта, преждевременные роды, цирротическая стадия хронического гепатита, сифилис, клинически выраженные заболевания урогенитального тракта.

Для оценки статистической значимости отличий между группами для качественных признаков применялся критерий χ^2 -квадрат, в том числе с поправкой Фишера для малых выборок, а для количественных показателей — критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Клиническая характеристика обследованных женщин представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных женщин с ХГВ и ХГС
Table 1. Clinical characteristics of women with CHB and CHC in the investigated groups

Показатели/ Parameters	ХГВ/ CHB n=35	ХГС/ CHC n=36	p
Рост/Height	164,97±1,69	163,89±1,62	0,33
Вес/Weight	77,63±5,92	73,09±4,15	0,83
Количество беременностей/ Number of pregnancies	2,54±0,46	4,19±1,19	0,15
Количество родов/ Number of births	1,74±0,28	1,97±0,28	0,25

Как видно из таблицы 1, обследованные пациентки с ХГВ и ХГС не имели достоверных отличий по возрасту, весо-ростовым показателям, количеству беременностей и родов в анамнезе. Родоразрешение путем кесарева сечения было выполнено у 7 (20%) женщин с ХГВ и у 1 (2,8%) женщины с ХГС. Причиной проведения оперативного вмешательства в группе беременных с ХГВ были: гипоксия плода в 4 случаях, миопия у матери и/или крупный плод в 3 случаях. В группе пациенток с ХГС кесарево сечение проводилось в связи с наличием на матке рубца от предыдущего кесарева сечения.

В группе беременных с ХГВ HBeAg-положительных было только 4 (11,4%) пациентки. Данные о вирусной нагрузке у беременных в третьем триместре представлены в таблице 2.

Таблица 2. Показатели вирусной нагрузки у женщин с ХГВ и ХГС в третьем триместре беременности
Table 2. Viral load in women with CHB and CHC at the third trimester of pregnancy

	Медиана/ Median	1 квартиль/ 1 quartile	3 квартиль/ 3 quartile
ХГВ (МЕ/мл)/ CHB (IU/ml) n=18*	4200	1300	177000
ХГС (МЕ/мл)/ CHC (IU/ml) n=36	317000	140000	1410000

* Данные о 17 пациентках с ХГВ отсутствуют/For 17 patients with CHB the data was not available.

Осложнения беременности, которые отмечались у обследованных женщин, представлены в таблице 3. Наиболее часто встречались анемия, отеки беременных и преждевременный разрыв плодного пузыря.

Таблица 3. Частота возникновения отдельных осложнений беременности
Table 3. Frequencies of the appearance of specific pregnancy complications

Показатели/ Complication	ХГВ/CHB n=35	ХГС/CHC n=36	р
Анемия/Anemia	54,3% (19)	19,4% (7)	0,002*
Отеки беременных/ Edema during pregnancy	17,1% (6)	5,6% (2)	0,12
ПРМ+ПРМ/ Premature rupture of membrane	42,9% (15)	55,6% (20)	0,29

* Статистически значимое различие между группами (p<0,005)/ significant difference between the groups (p<0,005)

Анемия во время беременности достоверно чаще встречалась в группе женщин с ХГВ. Статистически значимых различий между группами по частоте возникновения отеков беременных обнаружено не было. В обеих группах наблюдалась значительная частота преждевременного и раннего излития околоплодных вод: 42,9% — в группе с ХГВ и 55,6% — в группе с ХГС. Статистически значимых различий между группами по этому осложнению выявлено не было. Длительность безводного периода в группе с ХГВ составила в среднем 411±242 мин. В группе с ХГС этот показатель составил 242±76 мин. Достоверных отличий по данному показателю между группами не было. Был проведен анализ состояния новорожденных в изучаемых группах. Не было выявлено статистически значимых различий в таких показателях, как рост, вес, оценка по шкале Апгар (табл. 4).

Таблица 4. Основные параметры состояния новорожденных, рожденных от матерей с ХГВ и ХГС
Table 4. Main characteristics of newborns from mothers with CHB and CHC

Показатели/ Parameters	ХГВ/CHB	ХГС/CHC	р
Рост/Height	51,77±1,08	51,11±0,84	0,16
Вес/Weight	3482±213,17	3311,94±179,97	0,23
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте/ Apgar score (1 min)	7,57±0,2	7,58±0,2	0,94
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте/ Apgar score (5 min)	8,6±0,18	8,58±0,2	0,99

Нами была изучена частота встречаемости различных воспалительных изменений в плаценте женщин с ХГВ и ХГС. У обследованных женщин встречались следующие воспалительные изменения: хо-

риодексидит, виллузит, интервиллузит, мембранит. Из воспалительных процессов в плаценте наиболее часто встречался хориодексидит, который был отмечен почти у половины обследованных женщин (48,6% у женщин с ХГВ и 50% у женщин с ХГС). Другие воспалительные изменения плаценты встречались существенно реже. Воспалительных изменений в плаценте не было выявлено у 42,85% женщин с ХГВ и всего у 33,3% женщин с ХГС. Статистически значимых различий между группами ни по одному из показателей выявлено не было.

Была оценена связь между наличием воспалительных изменений в плаценте и определением HBsAg в пуповинной крови. Результаты приведены в таблице 5.

Таблица 5. Связь между наличием воспаления в плаценте и обнаружением HBsAg в пуповинной крови
Table 5. Relationship between inflammation in placenta and the HBsAg presence in the cord blood

	HBsAg+	HBsAg-	Bcero/Total
Воспаление есть/ Inflammation	14	6	20
Воспаления нет/ No inflammation	3	12	15
Bcero/Total	17	18	35

Для приведенных в таблице 5 данных значение критерия χ^2 составляет 8,578, в то время как критическое значение χ^2 при уровне значимости $p<0,01$ составляет 6,635. Таким образом, связь между наличием воспалительного процесса в плаценте и присутствием HBsAg в пуповинной крови статистически значима при уровне значимости $p<0,01$. В то же время, антитела к HCV присутствовали во всех образцах пуповинной крови, взятой от матерей с ХГС, независимо от наличия или отсутствия воспалительных изменений в плаценте.

Обсуждение результатов

Пациентки с ХГВ и ХГС, включенные в исследование, были сопоставимы по основным клиническим показателям (возраст, рост, вес, количество беременностей и родов в анамнезе).

Результаты, полученные в нашем исследовании, показали, что анемия достоверно чаще встречалась во время беременности у женщин с ХГВ, чем у женщин с ХГС. При этом следует отметить, что ни у одной из женщин, включенных в исследование, не было далеко зашедших стадий фиброза, и, следовательно, анемия не могла быть обусловлена тяжестью течения гепатита. Таким образом, механизмы развития анемии во время беременности у женщин с ХГВ требуют дальнейшего изучения.

Полученные нами данные о частоте встречаемости анемии во время беременности у женщин с ХГС сопоставимы с данными о частоте анемии у беременных в европейских странах. В то же время, как показало наше исследование, у женщин с ХГВ анемия во время беременности встречалась достоверно чаще. Этот результат согласуется с данными L.E. Connell и соавт., которые также показали статистически значимые отличия ($p < 0,0004$) в частоте анемии во время беременности у женщин с ХГВ и без него [13].

Частота возникновения отеков беременных в данном исследовании не имела достоверных отличий в изучаемых группах.

Полученные в данной работе результаты указывают на то, что частота преждевременного разрыва плодного пузыря у женщин с ХГВ и с ХГС достоверно не отличалась. При этом следует отметить, что частота этого осложнения беременности существенно выше в исследованных группах, чем в целом в популяции. Это согласуется с утверждениями других авторов, отмечавших связь между наличием ХГС у матери и преждевременным разрывом плодного пузыря [12]. При ХГВ также была получена более высокая частота преждевременного разрыва плодного пузыря по сравнению с пациентками без ХГВ ($p = 0,04$) [13].

В исследованных группах не было выявлено существенных различий в состоянии новорожденных от матерей с ХГВ и ХГС. Новорожденные в исследуемых группах не отличались по таким показателям, как рост и вес. В некоторых работах показано, что наличие ХГВ у матери приводит к рождению детей с более низкими индексами по шкале Апгар [26, 27]. В данном исследовании оценка по шкале Апгар на первой и пятой минуте не имела существенных отличий в группах и была достаточно высокой. Кроме того, в некоторых работах [12, 13] указывается, что наличие ХГВ или ХГС у матери может приводить к рождению детей с более низкой массой тела, однако в настоящем исследовании подтверждения этому выявлено не было.

В недавно проведенном исследовании, было показано, что частота развития плацентарной недостаточности у женщин с ХГВ и ХГС существенно выше, чем у женщин без гепатита [28]. В настоящей работе показано, что в обеих группах чаще всего встречалась хроническая компенсированная недостаточность плаценты. Обращает на себя внимание тот факт, что полностью компенсированная плацента была выявлена только у 4 женщин с ХГВ и ни у одной женщины с ХГС.

В данном исследовании было также показано, что имеется статистически достоверная взаимосвязь между наличием воспалительного процесса в плаценте и присутствием HBsAg в пуповинной крови ($p < 0,01$). Наличие любого воспалительного процесса в плаценте приводит к нарушению ее проницаемо-

сти, что, в свою очередь, может увеличивать риск вертикальной передачи инфекции.

Выводы

1. Анемия во время беременности достоверно чаще встречалась у женщин с ХГВ, чем с ХГС.
2. Частота преждевременного разрыва плодного пузыря не имела существенных отличий в исследуемых группах, но в обеих группах была существенно выше, чем в среднем в популяции.
3. Выявлена достоверная взаимосвязь между наличием воспалительных изменений в плаценте и обнаружением HBsAg в пуповинной крови. Эта взаимосвязь позволяет предположить, что у женщин с воспалительными изменениями в плаценте риск вертикальной передачи HBV-инфекции может быть выше.

Благодарности/Acknowledgments

Авторы выражают благодарность д.м.н., профессору Кареву В.Е. за помощь в подготовке статьи/The authors are grateful to the Doctor of Medical Sciences, Professor Karev V.E. for help in preparing the article.

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. Покровский В.И., Тотолян А.А. Вирусные гепатиты в Российской Федерации: Аналитический обзор. 10 выпуск. СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера. 2016; 152 с.
Pokrovsky V.I., Totolyan A.A. Viral hepatitis in Russian Federation: Analytical review. 10th edition. St. Petersburg: FBUN NIIEM named after Pasteur. 2016; 152 p. [in Russian].
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. Stockholm, 2010.
<https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/hepatitis-b-and-c-eu-neighbourhood-prevalence-burden-disease-and-screening>
3. Ершова О.Н., Шахгильдян И.В., Кузин С.Н., и др. Характеристика активности перинатальной передачи вируса гепатита С. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2005; 1: 39–41.
Ershova O.N., Shakhgildyan I.V., Kuzin S.N., et al. Characteristics of perinatal transmission activity of the hepatitis C virus. Epidemiology and infectious diseases. 2005; 1: 39–41 [in Russian].
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1.11.2012. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».
Decree of the Ministry of Health of Russian Federation of 1.11.2012. № 572n "On approval of the order of rendering medical aid on the profile of obstetrics and gynecology (except for the use of assisted reproductive technologies)" [in Russian].
<https://www.rosminzdrav.ru/documents/5828-prikazminzdrav-rossii-ot-12-noyabrya-2012g-572n>

5. Федосеева Л.Р., Торчинский Н.В. Клинико-эпидемиологические особенности вирусного гепатита В у беременных. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2008; 2: 28–32.
Fedoseeva L.R., Torchinsky N.V. Clinical and epidemiological features of viral hepatitis B in pregnant women. Epidemiology and infectious diseases. 2008; 2: 28–32 [in Russian].
6. Федосеева Л.Р. Клинико-эпидемиологическая характеристика вирусного гепатита В у беременных в Республике Саха (Якутия): Автореф. дис.... канд. мед. наук. М., 2008.
Fedoseeva L.R. Clinical and epidemiological characteristics of viral hepatitis B in pregnant women in the Republic of Sakha (Yakutia): Author's abstract. dis.... cand. med. sciences. M., 2008 [in Russian].
7. Федосеева Л.Р., Алексеева М.Н., Именева В.И., и др. Клинические особенности вирусных гепатитов у беременных в республике Саха (Якутия). Фундаментальные исследования. 2004; 2: 101–102.
Fedoseeva L.R., Alekseeva M.N., Imeneva V.I., et al. Clinical features of viral hepatitis in pregnant women in the Republic of Sakha (Yakutia). Fundamental research. 2004; 2: 101–102 [in Russian].
8. Piratvisuth T. Optimal management of HBV infection during pregnancy. Liver Int. 2013; 33(Suppl 1): 188–194. doi: 10.1111/liv.12060.
9. Wang Z., Zhang J., Yang H., et al. Quantitative analysis of HBV DNA level and HBsAg titer in hepatitis B surface antigen positive mothers and their babies: HBsAg passage through the placenta and the rate of decay in babies. J. Med. Virol. 2003; 71: 360–366.
10. Wei J., Xue S., Zhang J., et al. Study of the relationship in pregnant women between hepatitis B markers and a placenta positive for hepatitis B surface antigen. Journal of perinatal medicine. 2015 Mar 1; 43(2): 191–199. doi:10.1515/jpm-2014-0056
11. Yu M., Jiang Q., et al. Correlation between vertical transmission of hepatitis B virus and the expression of HBsAg in ovarian follicles and placenta. PloS one. 2013 Jan 31; 8(1): e54246. doi: 10.1371/journal.pone.0054246.
12. Pergam S.A., Wang C.C., Gardella C.M., et al. Pregnancy complications associated with hepatitis C: data from a 2003–2005 Washington state birth cohort. Am. J. Obstet. Gynecol. 2008; 199(1):38.e1–9. doi: 10.1016/j.ajog.2008.03.052.
13. Connell L.E., Salihi H.M., Salemi J.L., et al. Maternal hepatitis B and hepatitis C carrierstatus and perinatal outcomes. Liver International. 2011; 31: 1163–1170. doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02556.x
14. Reddick K.L., Jhaveri R., Gandhi V., et al. Pregnancy outcomes associated with viral hepatitis. J. Viral. Hepat. 2011; 18(7): e394–e398. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01436.x.
15. Berkley E.M., Leslie K.K., Arora S., et al. Chronic hepatitis C in pregnancy. Obstet Gynecol 2008; 112(2 Pt 1): 304–310. doi: 10.1097/AOG.0b013e318180a4f3.
16. Safir A., Levy A., Sikuler E., Sheiner E. Maternal hepatitis B virus or hepatitis C virus carrier status as an independent risk factor for adverse perinatal outcome. Liver Int. 2010; 30(5): 765–770. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02218.x.
17. de Benoist B., McLean T., Egli T., et al. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. WHO Global Database on Anaemia Geneva, World Health Organization, 2008
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43894/1/9789241596657_eng.pdf
18. UNICEF, United Nations University, WHO. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva: World Health Organization; 2001 (WHO/NHD/01.3). — 114 p.
http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en
19. Абрамченко В.В. Фармакотерапия преждевременных родов. 1 т. М.: МедЭкспертПресс, Петрозаводск: Интел-Тек. 2003; 448 с.
Abramchenko V.V. Pharmacotherapy of premature delivery. vol. 1. M.: MedExpert Press, Petrozavodsk: Intel-Tec. 2003; 448 p. [in Russian].
20. Радзинский В.Е., Милованов А.П. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. М.: Медицинское информационное агентство. 2004; 393 с.
Radzinsky V.E. Milovanov A.P. Extraembryonic and amniotic structures in normal and complicated pregnancy. Moscow: Medical News Agency. 2004; 393 p. [in Russian].
21. Дворянский С.А. Арасланова С.Н. Преждевременные роды. М.: Мед. книга, Н. Новгород: НГМА. 2002; 93 с.
Dvoryansky S.A., Araslanova S.N. Premature delivery. M.: Med. book, N. Novgorod: NGMA. 2002; 93 p. [in Russian].
22. Нисвандер К., Эванс А. Акушерство: справочник Калифорнийского университета. М.: Практика. 1999; 703 с.
Niswander K., Evans A. Obstetrics: reference book of the University of California. Moscow: Practice. 1999; 703 p. [in Russian].
23. Вербицкая М.С. Патоморфологическое исследование последа у родильниц с послеродовым эндометритом. Медицинский Журнал. 2011; 1: 36–39.
Verbitskaya M.S. Pathomorphological investigation of the placenta in women with postpartum endometritis. Medical Journal. 2011; 1: 36–39 [in Russian].
24. Edmondson N., Bocking A., Machin G., et al. The prevalence of chronicdeciduitis in cases of preterm labor without clinical chorioamnionitis. Pediatr Dev Pathol. 2009; 12(1): 16–21 doi: 10.2350/07-04-0270.1.
25. Курносенко И.В., Долгушина В.Ф., Пастернак А.Е. Воспалительные изменения в последе у женщин с преждевременными и своевременными родами. Современные проблемы науки и образования. 2016; 3.
URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24802> (дата обращения: 09.01.2018).
Kurnosenko IV, Dolgushina VF, Pasternak AE. Inflammatory changes in the placenta in women with premature and timely delivery. Modern problems of science and education. 2016; 3. [in Russian].
URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24802> (date of the application: 09.01.2018).
26. Lao T.T., Chan B.C., Leung W.C., et al. Maternal hepatitis B infection and gestational diabetes mellitus. J. Hepatol. 2007; 47: 46–50. doi: 10.1016/j.jhep.2007.02.014
27. Suen S.S.H., Lao T.T., Sahota D.S., et al. Implications of the relationship between maternalage and parity with hepatitis B carrier status in a high endemicity area. J ViralHepat. 2010; 17: 372–378. doi: 10.1111/j.1365-2893.2009.01195.x.
28. Пестрикова Т.Ю., Косенко Н.А. Характеристика морфофункциональных изменений в плаценте у беременных с хроническими вирусными гепатитами В и С. Дальневосточный медицинский журнал. 2012; 4: 59–62.
Pestrikova T.Yu., Kosenko N.A. Characteristics of morphofunctional changes in the placenta in pregnant women with chronic viral hepatitis B and C. Far Eastern Medical Journal. 2012; 4: 59–62 [in Russian].

A

Статья получена/Article received 23.10.2017 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
07.11.2017 г.

Н.Т. Вату́тин^{1,2}, А.Н. Шевелёк^{*1,2}, В.С. Колесников²¹— Донецкий национальный медицинский университет им.М.Горького, Донецк, Украина²— Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк, Украина

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕ- И ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ АДЕНОЗИНА В ПРОФИЛАКТИКЕ РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

N.T. Vatutin^{1,2}, A.N. Shevelok^{*1,2}, V.S. Kolesnikov²¹ — M. Gorky Donetsk national medical university, Donetsk, Ukraine² — Institute of urgent and recovery surgery named after V.K. Gusak, Donetsk, Ukraine

THE EFFECTIVENESS OF PRECONDITIONING AND POSTCONDITIONING WITH ADENOSINE IN PREVENTION OF REPERFUSION DAMAGE IN PATIENTS WITH ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

Резюме

Целью исследования стала оценка эффективности фармакологического пре- и посткондиционирования с применением аденозина в профилактике реперфузионного повреждения миокарда у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. **Материал и методы.** Было проведено проспективное исследование с участием 166 пациентов, госпитализированных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и подлежащих urgentному чрескожному коронарному вмешательству. Больные были распределены на 2 группы: первую составили 84 больных, которым вмешательство было проведено на фоне стандартной медикаментозной терапии; во вторую вошли 82 пациента, которым перед выполнением процедуры с целью инициации процесса фармакологического preconditionирования назначался аденозинсодержащий препарат Адвокард® сублингвально по схеме. У всех больных оценивали эффективность реперфузии, наличие и тяжесть реперфузионных аритмий, уровень тропонина Т крови. **Результаты.** По результатам ЧКВ непосредственный ангиографический успех был достигнут у 88,1% больных в 1-й группе и у 92,7% лиц — во 2-й, при этом различия не достигли статистической значимости ($p>0,05$). Частота реперфузионных аритмий была достоверно ниже во 2-й группе (78%) по сравнению с 1-й (92,9%) ($p=0,013$). Применение аденозина ассоциировалось с уменьшением риска развития жизнеопасных реперфузионных аритмий на 25,4% ($p<0,01$). В первые сутки после ЧКВ его уровень тропонина Т существенно снизился в обеих группах, более значимо — во 2-й ($p<0,05$). Использование аденозина приводило к снижению риска развития реперфузионного повреждения миокарда на 8,3% (95% доверительный интервал 1,2-16,5%, $p<0,05$). **Выводы.** Применение аденозина в периоперационном периоде чрескожного коронарного вмешательства у пациентов острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ассоциируется с уменьшением риска развития реперфузионного повреждения миокарда, однако не оказывает существенного влияния на эффективность реперфузии.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, фармакологическое preconditionирование, аденозин, реперфузионное повреждение

Для цитирования: Вату́тин Н.Т., Шевелёк А.Н., Колесников В.С. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕ- И ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ АДЕНОЗИНА В ПРОФИЛАКТИКЕ РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(1): 29-35. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-29-35

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

Abstract

The study aimed to evaluate the effectiveness of pharmacological preconditioning and postconditioning with sublingual adenosine in prevention of reperfusion damage in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. **Material and methods.** In prospective trial 166 patients with STEMI were randomized to sublingual adenosine prior and after percutaneous coronary intervention (n=82) or standard therapy (n=84). Reperfusion arrhythmia, blood level of troponin T and effectiveness of reperfusion was assessed. **Results.** According to PCI results angiographic success was achieved in 88.1% patients of adenosine group and 92.7% patients of standard therapy group ($p > 0.05$). The reperfusion arrhythmias rate was significantly low in adenosine group (78%) compared to control (92.9%, $p = 0.013$). The use of adenosine was associated with 25.4% risk reduction in life-threatening reperfusion arrhythmias ($p < 0.01$). During 24 h after PCI troponin T level decreased in both groups more significantly in adenosine ($p < 0.05$). The use of adenosine was associated with 8.3% risk reduction in myocardial reperfusion damage ($p < 0.05$). **Conclusions.** The pharmacological preconditioning and postconditioning with sublingual adenosine in the perioperative period of PCI in patients with STEMI is useful to prevent myocardial reperfusion damage but does not affect the efficiency of reperfusion.

Key words: acute myocardial infarction, pharmacological preconditioning, adenosine, reperfusion injury

For citation: Vatutin N.T., Shevelok A.N., Kolesnikov V.S. THE EFFECTIVENESS OF PRECONDITIONING AND POSTCONDITIONING WITH ADENOSINE IN PREVENTION OF REPERFUSION DAMAGE IN PATIENTS WITH ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(1): 29-35. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-29-35

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-29-35

ОИМпСТ — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений

В настоящее время краеугольным камнем ведения больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпСТ) является ранняя реперфузионная стратегия [1]. Своевременная и успешная реваскуляризация инфаркт-зависимой артерии служит залогом ограничения размеров некроза сердечной мышцы, замедления процессов её ремоделирования и улучшения дальнейшего прогноза [2]. В то же время внезапное возобновление перфузии в ишемизированном участке миокарда может приводить к увеличению масштабов повреждения сердечной мышцы, снижению её сократительной функции и появлению жизнеугрожающих аритмий [3]. В последние годы такие неблагоприятные последствия интракоронарных вмешательств стали обозначать термином «малые повреждения миокарда» [3, 4]. Эти повреждения, как правило, не имеют каких-либо специфических клинических признаков и диагностируются при повышении уровня кардиоспецифических ферментов либо возникновении тяжелых реперфузионных нарушений ритма.

Эффективные методы профилактики реперфузионных повреждений миокарда пока не разработаны, а клинические исследования в этой сфере носят единичный характер. Одним из наиболее перспективных направлений в профилактике вышеуказанных осложнений считается фармакологическая защита миокарда с использованием аденозина, в основе которой лежат феномены пре- и посткондиционирования [5]. В некоторых исследованиях внутривенное введение аденозина наряду с проведением тромболитической терапии либо чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) приводило к уменьшению объёма некротизированного миокарда и размера дефекта перфузии у пациентов с острым инфарктом миокарда [6]. Однако, внутривенное применение аденозина лимитировано сложностью дозирования препарата и необходимостью тщательного контро-

ля показателей гемодинамики, а его эффективность ограничена быстрой деградацией препарата в кровеносном русле. Поэтому актуальным является поиск веществ подобных аденозину, но имеющих более благоприятный фармакокинетический профиль.

Целью данного исследования стала оценка эффективности фармакологического пре- и посткондиционирования с применением аденозинсодержащего препарата Адвокард® в профилактике реперфузионного повреждения миокарда у больных с ОИМпСТ, подлежащих первичному ЧКВ.

Материалы и методы

Было проведено проспективное открытое исследование с участием 166 пациентов, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака с диагнозом ОИМпСТ. Критериями включения в исследования были:

- 1) возраст старше 18 лет;
- 2) ОИМпСТ 1-го типа длительностью менее 12 ч;
- 3) планируемая urgentная реваскуляризация миокарда посредством ЧКВ;
- 4) подписанное информированное согласие.

ОИМпСТ диагностировали при наличии у больного ангинозного приступа в сочетании со стойким (сохраняющимся не менее 20 мин) подъемом сегмента ST или «новой» блокадой левой ножки пучка Гиса на электрокардиограмме (ЭКГ) и повышением уровня биомаркеров повреждения миокарда. Ишемически значимым считали подъем сегмента ST минимум в двух последовательных отведениях, если при этом его величина на уровне точки J составляла $\geq 0,2$ мВ у мужчин или $\geq 0,15$ мВ у женщин для отведений V2-V3 и/или $\geq 0,1$ мВ для других отведений.

Критериями исключения явились:

- 1) использование тромболитической терапии с целью реваскуляризации миокарда;
- 2) проведение ЧКВ до начала процедур исследования;
- 3) инфаркт миокарда типа 2, 3, 4А, 4Б, 5 согласно Третьему универсальному определению инфаркта миокарда;
- 4) кардиогенный шок;
- 5) неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление ≥ 160 мм рт. ст.);
- 6) гемодинамически значимые брадиаритмии (синусовая брадикардия < 55 уд / мин > 10 мин; атриовентрикулярная блокада 2-3 степени);
- 7) постоянная форма фибрилляции предсердий;
- 8) имплантированный электрокардиостимулятор;
- 9) аортокоронарное шунтирование в анамнезе;
- 10) применение аденозинсодержащих препаратов на протяжении последних 30 дней;
- 11) тяжелая бронхиальная астма;
- 12) прием силденафила цитрата;
- 13) тяжелая сопутствующая патология в стадии декомпенсации;
- 14) беременность;
- 15) алкогольная и наркотическая зависимость;
- 16) участие в другом клиническом исследовании в течение предшествующих 30 дней.

Методом конвертов больные были распределены на 2 группы: первую составили 84 больных, которым ЧКВ было проведено на фоне стандартной терапии, без фармакологической защиты миокарда триггерами ишемического пре- и посткондиционирования; во вторую вошли 82 пациента, которым перед выполнением ЧКВ с целью инициации процесса фармакологического пре- и посткондиционирования назначался аденозинсодержащий препарат Адвокард® сублингвально по схеме: 1 таблетка, через 30 мин — 2 таблетки, в последующем — по 1 таблетке 3 раза в сутки с интервалом 8 ч на протяжении 4-х недель. Пациентам обеих групп была назначена стандартная медикаментозная терапия ОИМпСТ (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β -адреноблокаторы, статины, антитромботические средства, при необходимости — нитраты, наркотические анальгетики) в соответствии с действующими рекомендациями.

У всех пациентов оценивали эффективность реперфузии, наличие и тяжесть реперфузионных аритмий, динамику уровней тропонина Т крови.

Непосредственный ангиографический успех определялся как полное (TIMI 3) восстановление кровотока в инфаркт-зависимой артерии при отсутствии диссекций и тромбозов. Феномен «no-reflow» определялся как отсутствие достаточной миокардиальной перфузии после реканализации (TIMI < 3). Маркером

успешной реперфузии, помимо кровотока по TIMI, также считали положительную динамику сегмента ST на ЭКГ, которая определялась как снижение высоты сегмента ST $\geq 70\%$ от исходной через 60 мин после вмешательства. ЭКГ отражением феномена «no-reflow» считали отсутствие снижения сегмента ST, соответствующего критериям успешной реперфузии, при удовлетворительном (TIMI 2-3) кровотоке по магистральной инфаркт-зависимой артерии.

Наличие и тип реперфузионных аритмий оценивали с помощью непрерывного ЭКГ-мониторинга в течение 24 ч после ЧКВ на аппарате гемодинамического мониторинга Horizon XVU (Mennen Medical, Израиль). Анализ изменений ритма и проводимости выполняли в соответствии с классификацией Гольдберга и Вита, при этом к жизнеопасным нарушениям относили полную атриовентрикулярную блокаду, пароксизмальную желудочковую тахикардию, фибрилляцию, трепетание и асистолию желудочков.

Уровень тропонина Т в крови определяли дважды: исходно, до ЧКВ, и через 24 ч после вмешательства электрохемилюминесцентным методом с помощью иммунохимического анализатора Cobas 6000 (e 601 модуль) с применением тест-системы TNT-HS Roche Diagnostics (Германия).

Обработку результатов выполняли на персональном компьютере с использованием Microsoft Excel и пакетов прикладных статистических программ «MedStat» и «Statistica 6.0». Для проверки распределения на нормальность применяли критерии χ^2 и W Шапиро-Уилки. При нормальном распределении количественные признаки были представлены в виде среднее $\pm$ стандартное отклонение ($m \pm \sigma$), при отличном от нормального — обозначены как медиана и 1-й, 3-й квартили (Me (Q1; Q3)). Для сравнения двух выборок непрерывных переменных, подлежащих нормальному закону распределения, использовали парный и непарный t-критерии Стьюдента, при отличном от нормального — критерий Вилкоксона. Для изучения распределения дискретных признаков в разных группах и сравнения относительных величин применяли стандартный метод анализа таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 . Снижение абсолютного риска развития события определяли с 95%-м доверительным интервалом (ДИ). Для его расчета использовалось угловое преобразование Фишера. Во всех случаях проверки гипотез различия считались статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

Исследование было проведено в соответствии с международными стандартами GCP. Протокол исследования и форма информированного согласия для пациентов были одобрены Локальной комиссией по вопросам этики Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака (протокол заседания № 14 от 23.09.2013).

Результаты и обсуждение

Исходно обе группы больных были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам: полу, возрасту, тяжести кардиальной патологии и коморбидным состояниям (таблица 1).

Время от начала ангинозного приступа до госпитализации составило в среднем 4,5 (2; 6) часа в 1-й группе и 5 (2; 7) часов — во 2-й ($p > 0,05$). Время от момента госпитализации до реваскуляризации («дверь-баллон») не превышало 60 мин в обеих группах. Существенных различий по исходной ангиографической характеристике пациентов между группами не было (таблица 2).

По результатам ЧКВ непосредственный ангиографический успех был достигнут у 88,1% больных в 1-й группе и у 92,7% лиц — во 2-й ($p > 0,05$). Фено-

мен no-reflow в исходе ЧКВ был обнаружен у 11,9% больных в 1-й группе и у 7,3% — во 2-й, однако различия частоты не достигли статистической значимости (таблица 3).

Анализ изменений ЭКГ также не выявил значимых различий в частоте случаев быстрой положительной динамики ST между группами (89,3% в 1-й группе против 92,7% во 2-й, $\chi^2=0,24$, $p=0,623$). Таким образом, применение аденозина не показало существенного влияния на эффективность реперфузии у пациентов с ОИМпST, подлежащих первичному ЧКВ.

Одним из маркеров реперфузионного повреждения миокарда являются различные нарушения ритма, возникающие в первые часы после восстановления кровотока в инфаркт-зависимой артерии. Реперфузионные нарушения ритма сердца нередко относят к категории жизнеугрожающих, а порой они

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика пациентов
Table 1. Patients initial clinical characteristics

Параметр / Characteristic	1-я группа / Group 1 (n=84)	2-я группа / Group 2 (n=82)
Возраст, годы, $m \pm \sigma$ / Age, years, $m \pm \sigma$	54,0 $\pm$ 7,2	52,6 $\pm$ 6,9
Мужской пол, число больных (%) / Males, number of patients (%)	71 (84,5)	68 (82,9)
ИМТ, кг/м ² , $m \pm \sigma$ / BMI, kg/m ² , $m \pm \sigma$	29,4 $\pm$ 2,8	28,8 $\pm$ 2,4
Курение, число больных (%) / Smoking, the number of patients (%)	52 (61,9)	48 (58,5)
АГ, число больных (%) / Arterial hypertension, number of patients (%)	74 (88,4)	70 (85,4)
Сахарный диабет, число больных (%) / Diabetes mellitus, number of patients (%)	16 (19,0)	13 (15,9)
Нарушение функции почек, число больных (%) / Renal dysfunction, the number of patients (%)	32 (38,4)	40 (48,8)
Дислипидемия, число больных (%) / Dyslipidemia, the number of patients (%)	70 (83,3)	69 (84,4)
Нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, число больных (%) / Previous cerebral circulation disorders, number of patients (%)	8 (9,5)	6 (7,3)
ИМ в анамнезе, число больных (%) / Previous MI, the number of patients (%)	15 (17,9)	15 (18,3)
ЧКВ в анамнезе, число больных (%) / Previous PCI, the number of patients (%)	7 (8,3)	8 (9,8)
Прединфарктная стенокардия, число больных (%) / Pre-infarction angina, number of patients (%)	51 (60,7)	43 (52,4)
ФВ ЛЖ, %, Me (Q4; Q3) / LV EF, %, Me (Q4; Q3)	42 (40; 46)	43 (40; 46,5)
Время от начала ангинозного приступа до госпитализации, часы / Time from symptom onset to hospitalization, h, Me (Q4; Q3)	4,5 (2; 6)	5 (2; 7)
Время от момента госпитализации до реваскуляризации («дверь-баллон»), минуты / Time from hospitalization to revascularization («door-balloon»), min, Me (Q4; Q3)	45 (30; 45)	45 (30; 45)
Локализация ИМ, число больных (%) / MI localization, number of patients (%):		
Передний / Anterior	44 (52,4)	46 (56,4)
Нижний / Posterior	38 (45,2)	35 (42,7)
Циркулярный / Circular	2 (2,4)	1 (1,2)
Класс ОЧН по Killip, число больных (%) / Killip class, number of patients (%):		
I	62 (73,8)	57 (69,5)
II	18 (21,4)	20 (24,4)
III	4 (4,8)	5 (6,4)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ОЧН — острая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка. Различия не являются статистически значимыми, все $p > 0,05$ / Note: BMI — body mass index, EF — ejection fraction, LV — left ventricular, MI — myocardial infarction, PCI — percutaneous coronary intervention. All differences are not statistically significant ($P_s > 0.05$).

бывают и фатальными. В этой связи одной из задач нашего исследования стала оценка влияния аденозина на реперфузионный аритмогенез у изучаемой когорты больных.

Исходно значимых различий по частоте сердечных сокращений (ЧСС) между группами не было. Медиана ЧСС до проведения ЧКВ в 1-й группе составила 80 [62; 106] мин⁻¹, во 2-й группе — 78 [68; 110] мин⁻¹; после процедуры — 66 [58; 76] мин⁻¹ и 64 [56; 80] мин⁻¹ соответственно (р >0,05). Различия были обнаружены по максимальной ЧСС после ЧКВ: этот показатель был достоверно выше в 1-й группе (110 [98;118] мин⁻¹) по сравнению со 2-й (101 [90; 106] мин⁻¹, р=0,02).

В целом различные нарушения ритма и проводимости до ЧКВ были зарегистрированы у 33 (39,3%) больных 1-й группы и у 28 (34,1%) — 2-й (χ²=0,28,

р=0,6). В течение 24 ч после ЧКВ их частота была достоверно выше в 1-й группе (92,9%) по сравнению со 2-й (78%) (χ²=6,21, р=0,013).

При анализе частоты развития прогностически неблагоприятных аритмий было выявлено, что в группе аденозина достоверно реже развивались синусовая тахикардия с ЧСС >110 мин⁻¹ (51,2% против 71,4%), частая групповая и политопная желудочковая экстрасистолия (39% против 70,2%) и идиовентрикулярный ритм сердца (19,5% против 34,5%, все р <0,05).

Распространенность жизнеопасных аритмий была почти вдвое ниже во 2-й группе (31,7%) по сравнению с 1-й (57,1%) (χ²=9,86, р =0,002). При анализе отдельных типов аритмии было установлено, что у больных, получавших аденозин, реже развивалась пароксизмальная желудочковая тахикардия (34,1% больных, р <0,05), при этом во всех случаях

Таблица 2. Исходная ангиографическая характеристика пациентов
Table 2. Patients initial angiographic characteristics

Параметр / Characteristic	1-я группа / Group 1 (n=84)	2-я группа / Group 2 (n=82)
Локализация инфаркт-зависимой артерии, число больных (%) / Infarct-related artery, the number of patients (%):		
Ствол ЛКА / Main left coronary artery	1 (1,2)	0
ПМЖВ / Left anterior descending artery	40 (47,7)	43 (52,4)
ОВ / Circumflex artery	5 (5,9)	4 (4,8)
ПКА / Right coronary artery	35 (41,8)	32 (39,0)
Диагональные ветви / Diagonal branche	1 (1,2)	0
Ветви тупого края / Left marginal branche	2 (2,4)	2 (2,4)
Интермедиарная артерия / Intermediary branche	0	1 (1,2)
Характер поражения коронарного русла, число больных (%) / Type of coronary arteries lesions, the number of patients (%):		
Однососудистое / Single-vessel	35 (41,7)	38 (46,3)
Двухсосудистое / Two-vessel	21 (25)	24 (29,3)
Многососудистое / Multivessel	28 (33,3)	20 (24,4)

Примечание: ЛКА — левая коронарная артерия, ОВ — огибающая ветвь, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь. Различия не являются статистически значимыми, все р > 0,05/Note: all differences are not statistically significant (Ps > 0.05)

Таблица 3. Непосредственные результаты ЧКВ
Table 3. PCI results

Параметр / Characteristic	1-я группа / Group 1 (n=84)	2-я группа / Group 2 (n=82)	Различия между группами / Differences between groups
Продолжительность процедуры ЧКВ, мин, Ме (Q1; Q3) / PCI duration, min, Me (Q4; Q3)	60 (50; 70)	60 (50; 75)	р=0,978
Стенты с антипролиферативным покрытием, число больных (%) / Drug-eluting stents, number of patients (%):	12 (14,3)	9 (11)	χ ² =0,17, р=0,684
Стенты без антипролиферативного покрытия, число больных (%) / Non drug-eluting stents, number of patients (%):	72 (85,7)	73 (89)	χ ² =0,17, р=0,684
Непосредственный ангиографический успех, число больных (%) / Immediate angiographic success, number of patients (%):	74 (88,4)	76 (92,7)	χ ² =0,55, р=0,461
Феномен «no-reflow», число больных (%) / Phenomenon «no-reflow», number of patients (%):	10 (11,9)	6 (7,3)	χ ² =0,55, р=0,461

Note: PCI — percutaneous coronary intervention

Таблица 4. Динамика уровня тропонина Т до и после выполнения ЧКВ, пг/мл, Ме (Q1; Q3)
Table 4. Troponin T level before and after PCI, pg / ml, Me (Q1; Q3)

Параметр / Characteristic	1-я группа / Group 1 (n=84)	2-я группа / Group 2 (n=82)	Различия между группами / Differences between groups
Исходно / Before PCI	684 (528; 896)	698 (516; 921)	p=0,96
После ЧКВ / After PCI	264 (128; 356)	168 (105; 286)	p<0,001

Note: PCI — percutaneous coronary intervention

она была мономорфной и носила неустойчивый характер. В группе сравнения эпизоды желудочковой тахикардии были зарегистрированы у 51 (60,7%) пациента, у двух из них (2,4%) развилась желудочковая тахикардия по типу «пируэт», которая перешла в фибрилляцию желудочков. Фибрилляция желудочков в первые сутки после ЧКВ в группе аденозина не регистрировалась в отличие от контрольной группы, где она развилась у двух больных, однако эти различия не достигли статистической значимости. Эпизодов асистолии не было ни в одной из групп.

Таким образом, применение аденозина ассоциировалось с уменьшением частоты развития жизнеопасных реперфузионных аритмий на 25,4% (95% ДИ 10,3-39,0%, $p < 0,05$), при этом в случае развития эпизодов желудочковой тахикардии она протекала по типу мономорфной аритмии и носила неустойчивый характер.

Нами была проведена сравнительная оценка динамики уровней биомаркера некроза миокарда тропонина Т до и после ЧКВ в двух группах. Исходно концентрация тропонина Т в крови значимо не отличалась между группами. Через сутки после ЧКВ его уровень существенно снизился в обеих группах, причем более значимо — во 2-й (таблица 4).

У 4 (4,8%) больных 1-й группы и у 1 (1,2%) пациента 2-й ($\chi^2=0,78$, $p=0,379$) отмечалось нарастание титра тропонина Т более чем на 20% от исходного, что в сочетании с феноменом замедленного контрастирования инфаркт-зависимой артерии и отсутствием положительной ЭКГ-динамики у этих больных соответствовало критериям диагноза инфаркта миокарда 4а типа (связанного с ЧКВ). У 8 (9,5%) пациентов 1-й группы и 1 (1,2%) — 2-й ($\chi^2=4,08$, $p=0,043$) через 24 ч после ЧКВ не наблюдалось значимого снижения уровня тропонина Т по сравнению с исходным. Однако в связи с отсутствием других клинических, электрокардио- и ангиографических признаков сохраняющейся либо нарастающей ишемии миокарда, эта находка была расценена как маркер малого повреждения миокарда, вызванного реперфузией.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии у аденозинсодержащего препарата Адвокард® инфаркт-лимитирующих свойств: его применение в качестве индуктора пре- и посткондиционирования ассоциируется с бо-

лее выраженной положительной динамикой уровня тропонина Т после ЧКВ и снижением риска развития реперфузионного повреждения миокарда на 8,3% (95% ДИ 1,2-16,5%, $p < 0,05$).

Полученные результаты могут быть обусловлены повышением устойчивости миокарда к условиям острой аноксии в результате запуска процессов фармакологического пре- и посткондиционирования, инициированных аденозином. Известно, что в условиях острой ишемии и реперфузии активируется выработка эндогенного аденозина [7]. В настоящее время на поверхности кардиомиоцитов обнаружены четыре типа рецепторов к аденозину: A1, A2A, A2B и A3. В экспериментальных исследованиях было показано, что активация всех четырех типов рецепторов сопровождается ограничением зоны некроза и улучшением восстановления функций миокарда после острой ишемии [8].

Положительное воздействие аденозина на реперфузионный аритмогенез, по-видимому, обусловлено повышением электрической стабильности миокарда вследствие инициации процессов эндогенной кардиопротекции. Стимуляция специфических аденозиновых рецепторов на поверхности кардиомиоцитов с помощью препарата приводит к активации многочисленных звеньев ферментативного каскада, направленного на реализацию защитных механизмов. К наиболее известным конечным точкам аденозинопосредованной кардиопротекции относятся открытие АТФ-зависимых митохондриальных калиевых каналов и закрытие специфических ионных каналов внутренней мембраны митохондрий. Следствием указанных процессов является сохранение резервов АТФ, предотвращение повреждения мембран кардиомиоцитов активными формами кислорода, снижение внутриклеточной перегрузки кальцием, стимуляция синтеза оксида азота и уменьшение эндотелиальной дисфункции, что в конечном итоге способствует улучшению электрофизиологических свойств кардиомиоцитов и профилактике реперфузионных аритмий [9].

Выводы

1. Применение аденозинсодержащего препарата Адвокард® в качестве триггера ишемического пре- и посткондиционирования в периоперационном периоде ЧКВ у пациентов с ОИМпST ассоциируется

с достоверным ($p < 0,05$) снижением риска развития реперфузионного повреждения миокарда на 8,3% (95% ДИ 1,2-16,5%) и уменьшением частоты возникновения жизнеопасных реперфузионных аритмий на 25,4% (95% ДИ 10,3-39,0%).

2. Использование фармакологического preconditionирования с применением Адвокарда® в периперационном периоде первичного ЧКВ не оказывает существенного влияния на эффективность реперфузии и частоту возникновения феномена «no-reflow».

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. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2014. Российский кардиологический журнал. 2015; 2 (118): 1-81. Recommendations ESC/EACTS for myocardial revascularization 2014. Russian Cardiology Journal. 2015; 2 (118): 1-81. [In Russian].
2. Руда М.Я., Аверков О.В., Голицын С. П и др. Диагностика и лечение больных с острым инфарктом миокарда с подъемом ST электрокардиограммы: Клинические рекомендации. Кардиологический вестник. 2014; 4: 1-58. Ruda M.Ya., Avercov O.V., Golitsyn S.P. et al. Diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST elevation of the electrocardiogram: Clinical recommendations. Kardiologicheskii vestnik. 2014; 4: 1-58. [In Russian].
3. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Ещенко Е.В., Кравченко И.Н. Реперфузионное повреждение миокарда. Кардиохирургия и интервенционная кардиология. 2013; 1: 15-22. Vatutin N.T., Kalinkina N.V., Eshchenko E.V. et al. Reperfusion injury of the myocardium. Cardiosurgery and interventional cardiology. 2013; 1: 15-22. [In Russian].
4. Ferrari R., Balla C., Malagù M. et al. Reperfusion Damage: A Story of Success, Failure, and Hope. Circulation. 2017; 81 (2): 131-141.
5. Wu Y.J., Fang L.H., Du G.H. Advance in the study of myocardial ischemic preconditioning and postconditioning and the clinical applications. Yao Xue Xue Bao. 2013; 48 (7): 965-70.
6. Bulluck H., Sirker A., Loke Y.K. et al. Clinical benefit of adenosine as an adjunct to reperfusion in ST-elevation myocardial infarction patients: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. Int. J. Cardiol. 2016; 202: 228-37.
7. Shao Q., Casin K.M., Mackowski N. et al. Adenosine A1 receptor activation increases myocardial protein S-nitrosothiols and elicits protection from ischemia-reperfusion injury in male and female hearts. PLoS One. 2017; 12(5): e0177315.
8. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Колесников В.С., Шевелёк А.Н. Феномен preconditionирования. Сердце. 2013; 4: 199-205. Vatutin N. T., Kalinkina N. V., Kolesnikov V. S et al. Phenomenon of preconditioning. Heart. 2013; 4: 199-205. [In Russian].
9. Araszkievicz A. Postconditioning might reduce the occurrence of early ventricular arrhythmias in high risk stemi patients. Cardiostim 2014. — June 18-21 Nice-France. — Friday June 20, 2014 Session 216.

Ⓐ

Статья получена/Article received 04.11.2017 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
15.12.2017 г.

ИШЕМИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ ПО СРАВНЕНИЮ С ПРИМЕНЕНИЕМ АДЕНОЗИНА ИЛИ ПРОСТАГЛАНДИНА E1 В КАЧЕСТВЕ ЗАЩИТЫ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ/РЕПЕРФУЗИОННОМ ПОВРЕЖДЕНИИ

[Radojkovic M., Stojanovic M., Stanojevic G., Radojkovic D., Gligorijevic J., Ilic I., Stojanovic N. Ischemic preconditioning vs adenosine vs prostaglandin E1 for protection against liver ischemia/reperfusion injury. Braz. J. Med. Biol. Res. 2017 Jul 20; 50(8): e6185. doi: 10.1590/1414-431X20176185]

Ишемическое/реперфузионное повреждение до сих пор остается одной из самых значимых причин осложнений и летальных исходов у пациентов, перенёсших трансплантацию печени. С целью минимизации ишемического/реперфузионного повреждения в настоящее время исследовано огромное количество различных хирургических и фармакологических методов. Целью исследования явилось сравнение ишемического preconditionирования по сравнению с применением аденозина или простагландина E1 на экспериментальной модели ишемического/реперфузионного повреждения печени. Исследование было проведено на животных — шиншиллах. 10 особей были подвергнуты ишемическому preconditionированию: 3 минутный период окклюзии, затем 5 минутный период реперфузии, с последующим 45 минутным маневром Прингла¹. 10 особей получили внутрипортальную инъекцию аденозина, с последующим 45 минутным маневром Прингла. 10 особей получили внутрипортальную инъекцию простагландина E1, с последующим 45 минутным маневром Прингла. 10 особей контрольной группы подверглись 45 минутной ишемии печени без применения какого-либо метода preconditionирования. Во второй послеоперационный день был произведен забор анализов крови и проведена оценка биохимических показателей. Также были взяты образцы печени для проведения гистологического анализа. По результатам биохимического и гистологического исследований было продемонстрировано, что ишемическое preconditionирование позволяет в значительно большей степени снизить выраженность повреждения клеток печени, чем фармакологические методы. Вероятно это связано с тем, что ишемическое preconditionирование запускает различные адаптивные и противовоспалительные механизмы, тогда как фармакологические препараты воздействуют лишь на отдельные ключевые моменты ишемического/реперфузионного повреждения.

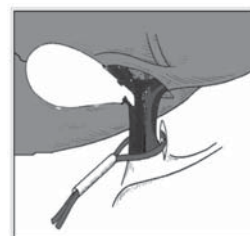


Рисунок 1. Прием Прингла: наложение турникета на гепатодуоденальную связку (Применение приема Прингла в хирургическом лечении пациентов с очаговыми заболеваниями печени. Журнал Практическая медицина. 2013; 2(67):74-77)

¹ Прингл-маневр — прекращение кровотока по гепато-дуоденальной связке за счет ее пережатия.

Д.А. Долгополова*^{1,2}, М.А. Попова¹, Н.Н. Терентьева^{1,2}

¹— БУ ВО «Сургутский государственный университет», кафедра госпитальной терапии, Сургут, Россия

²— БУ «Сургутская окружная клиническая больница», Сургут, Россия

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ КОРОНАРНЫХ СОБЫТИЙ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА ДИНАМИКИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ НА СЕВЕРЕ

D.A. Dolgopola*^{1,2}, M.A. Popova¹, N.N. Terentyeva^{1,2}

¹ Surgut State University, Surgut, Russia

² Surgut District Clinical Hospital, Surgut, Russia

FORECASTING CORONARY EVENTS BASED ON THE ANALYSIS OF THE DYNAMICS OF MORPHOFUNCTIONAL PARAMETERS OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN THE NORTH

Резюме

В современном обществе хроническая обструктивная болезнь легких выделена сравнительно недавно в самостоятельную нозологическую единицу и, наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями, составляет ведущую группу социально значимых хронических заболеваний, являясь одной из важнейших медико-социальных проблем пульмонологии. **Цель исследования:** определить возможности прогнозирования и ранней диагностики ишемической болезни сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких, проживающих на Севере, на основе оценки морфофункциональных параметров сердечно-сосудистой системы. **Материалы и методы.** В ходе проспективного пятилетнего наблюдения проведено углубленное инструментальное обследование 182 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с целью выявления пятилетней динамики морфофункциональных параметров кардиореспираторной системы при различных уровнях коронарного риска с учетом гендерных различий. У 66 больных (средний возраст $64,0 \pm 1,1$ лет) (группа сравнения) за время наблюдения были зарегистрированы нефатальные коронарные события. **Заключение.** 1. На Севере ремоделирование сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких включает изменения правых отделов вследствие стойких обструктивных нарушений и снижения легочных объемов, а также увеличение левых камер, снижение сократительной способности миокарда, прогрессирующую гипертрофию левого желудочка. 2. В рамках профилактики при диспансерном обследовании больных хронической обструктивной болезнью легких необходимо определять критерии прогнозирования высокого и очень высокого коронарного риска по формуле $d = 0,000108$ (Systematic Coronary Risk Evaluation $\times$ «северный стаж» $\times$ частота обострений хронической обструктивной болезни легких $\times$ конечный диастолический размер левого желудочка (мм) $\times$ систолическое артериальное давление в легочной артерии (мм)) для женщин и $d = 0,000078$ (Systematic Coronary Risk Evaluation $\times$ частота обострений хронической обструктивной болезни легких $\times$ конечный диастолический размер левого желудочка (мм) $\times$ резервный объем выдоха (%)) для мужчин. Высокий и очень высокий риск может быть определен при $d \geq 27,5$ для женщин; при $d \geq 16,2$ для мужчин.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, коронарный риск, ишемическая болезнь сердца, коморбидность

*Контакты/Contacts. E-mail: Diana 40187@yandex.ru

Для цитирования: Долгополова Д.А., Попова М.А., Терентьева Н.Н. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ КОРОНАРНЫХ СОБЫТИЙ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА ДИНАМИКИ MORFOFUNKЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ НА СЕВЕРЕ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(1): 36-44. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-36-44

Abstract

In modern society, chronic obstructive pulmonary disease has been isolated relatively recently in an independent nosological unit and, along with cardiovascular diseases, constitutes the leading group of socially significant chronic diseases, being one of the most important medical and social problems of pulmonology.

The aim of the study was to determine the possibility of predicting and early diagnosis of coronary heart disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease living in the North on the basis of evaluation of morphofunctional parameters of the cardiovascular system.

Materials and methods. During the prospective five-year follow-up, an in-depth instrumental examination of 182 patients with chronic obstructive pulmonary disease was conducted to identify the five-year dynamics of the morphofunctional parameters of the cardiorespiratory system at various levels of coronary risk taking into account gender differences. In 66 patients (mean age 64.0 ± 1.1 years) (comparison group), nonfatal coronary events were recorded during follow-up.

The conclusion. 1. In the North, cardiac remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease includes changes in the right divisions due to persistent obstructive disorders and a decrease in pulmonary volume, as well as an increase in left chambers, a decrease in myocardial contractility, and progressive left ventricular hypertrophy. 2. In the course of prophylaxis in case of outpatient examination of patients with chronic obstructive pulmonary disease, it is necessary to determine the criteria for predicting high and very high coronary risk according to the formula $d = 0.000108$ (Systematic Coronary Risk Evaluation $\times$ "Northern Experience" $\times$ frequency of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease $\times$ terminal diastolic size of the left ventricle (mm) $\times$ systolic blood pressure in the pulmonary artery (mm)) for women and $d = 0.000078$ (Systematic Coronary Risk Evaluation $\times$ frequency of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease $\times$ diastolic left ventricular size (mm) $\times$ reserve expiratory volume (%)) for men. A high and very high risk can be determined at $d \geq 27.5$ for women; at $d \geq 16.2$ for men.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, coronary risk, ischemic heart disease, comorbidity.

For citation: Dolgoplova D.A., Popova M.A., Terentyeva N.N. FORECASTING CORONARY EVENTS BASED ON THE ANALYSIS OF THE DYNAMICS OF MORPHOFUNCTIONAL PARAMETERS OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN THE NORTH. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(1): 36-44. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-36-44

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-36-44

SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation, АД — артериальное давление, Ao — диаметр аорты, EB — емкость вдоха, ЖЕЛ — жизненная емкость легких, ЗС_{ЛЖ} — задняя стенка левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛА — легочная артерия, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МОС — максимальная объемная скорость выдоха, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ПСВ — пиковая скорость выдоха, РОВ — резервный объем выдоха, СДЛА — систолическое артериальное давление в легочной артерии, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, УО — ударный объем, ФВ_{ЛЖ} — фракция выброса левого желудочка, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЭКГ — электрокардиограмма

Введение

В современном обществе хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) выделена сравнительно недавно в самостоятельную нозологическую единицу и, наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), составляет ведущую группу социально значимых хронических заболеваний, являясь одной из важнейших медико-социальных проблем пульмонологии [1, 2].

В настоящее время проблема коморбидности ХОБЛ и ССЗ приобретает исключительную актуальность. Установлено, что ведущей причиной летальности больных ХОБЛ является не только дыхательная недостаточность, но и ССЗ [3, 4, 5]. У больных ХОБЛ риск сердечно-сосудистой смертности повышен в 2-3 раза [6], а в северных регионах в 5-6 раз [7] и составляет приблизительно 50% от общего количества смертельных случаев [6]. Хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца (ИБС) рассматриваются в качестве заболеваний со взаимоотягощающим течением и часто являются сопутствующими заболеваниями, 62% больных ХОБЛ

старших возрастных групп имеют ИБС [8]. Среди пациентов с ХОБЛ по шкале Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) очень высокий коронарный риск имеет каждый второй пациент (47,6%), у каждого восьмого регистрируется высокий коронарный риск (12,7%), у 33,6% — умеренный коронарный риск [9, 10]. Ввиду этого, актуальной остается ранняя диагностика ИБС у больных ХОБЛ, которая затруднена из-за схожести симптомов, малой диагностической информативности рутинной электрокардиограммы (ЭКГ), особенностей клинических проявлений, когда одно заболевание оставляет в «тени» другое [11, 12]. Признается актуальным поиск наиболее информативных маркеров риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при ХОБЛ, выявление которых на ранних стадиях до развития сердечно-сосудистых катастроф следует относить к вопросам предиктивной диагностики [13].

Существующие в литературе данные противоречивы в отношении ремоделирования миокарда при изолированной ХОБЛ и недостаточно четко описывают особенности формирования сердечно-сосудистой дисфункции в условиях наличия сочетанной

кардиореспираторной патологии; не отражают вопросы ее взаимосвязи с процессами системного воспаления и эндотелиальной дисфункции, недостаточно полно освещают данные о клинических исходах и ранних маркерах развития сердечно-сосудистых катастроф у больных с ХОБЛ, что требует проведения дальнейших исследований.

Цель исследования: определить возможности прогнозирования и ранней диагностики ИБС у больных ХОБЛ, проживающих на Севере, на основе оценки морфофункциональных параметров сердечно-сосудистой системы.

Материал и методы

В ходе проспективного пятилетнего наблюдения проведено углубленное инструментальное обследование 182 пациентов с ХОБЛ с целью выявления пятилетней динамики морфофункциональных параметров кардиореспираторной системы при различных уровнях коронарного риска с учетом гендерных различий. У 66 больных (средний возраст $64,0 \pm 1,1$ лет) за время наблюдения были зарегистрированы нефатальные коронарные события (ИБС) (табл. 1). Из 116 больных, составляющих основную группу исследования, было обследовано 20 женщин (средний возраст $55,4 \pm 2,8$ лет) и 96 мужчин (средний возраст $61,8 \pm 1,0$ год) ($p=0,140$). Из 66 больных (группа сравнения) соотношение мужчин и женщин составило 10:1: 60 мужчин (средний возраст $64,0 \pm 1,2$ года) и 6 женщин (средний возраст $75,0 \pm 0,9$ лет) ($p=0,005$).

По результатам пятилетней динамики ремоделирования сердца у больных с изолированной ХОБЛ, и ХОБЛ с зарегистрированной за время наблюдения ИБС, были выявлены предикторы коронарных событий. Эхокардиографическое и спирографическое исследования проводились в начале наблюдения и спустя пять лет.

Критерием включения было наличие документированной ХОБЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease ((GOLD) 2014). Критерии исклю-

чения составили ИБС на момент начала исследования, сопутствующие иные заболевания органов дыхания, онкологические и гематологические заболевания, терминальная почечная и печеночная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность 3-4 функционального класса, сахарный диабет 1 и 2 типа. В работе были использованы анамнестические данные. У всех больных ХОБЛ методом опроса были оценены жалобы, позволяющие выделить ведущие клинические синдромы, а также возраст, продолжительность ХОБЛ, статус курения. Данная информация была установлена в ходе сбора анамнеза болезни и анамнеза жизни. Анамнез курения оценивали для каждого обследуемого как присутствующий или отсутствующий фактор. За наличие данного фактора риска принимали выкуренную хотя бы одну сигарету в день. При клиническом обследовании проводили измерение артериального давления (АД), а также оценивали степень выраженности ведущих клинических синдромов ХОБЛ и ИБС с помощью объективного обследования. Также проводили общеклиническое (общий анализ крови) и биохимическое (показатель общего холестерина, липидограмма) исследование. Инструментальные методы исследования включали: электрокардиографическое, спирографическое, эхокардиографическое исследования, обзорную рентгенографию органов грудной клетки. Эхокардиографические показатели исследовали с помощью ультразвуковой системы «Vivid 7 Pro» (USA) в М-, В- и доплеровском режимах с использованием ультразвуковых датчиков с частотой 3,5 МГц по стандартной методике с учетом рекомендаций Американского эхокардиографического общества [14]. В стандартизированное исследование включались больные с хорошей визуализацией сердечных структур. Определяли линейные размеры правого предсердия (ПП, мм), правого желудочка (ПЖ, мм), левого предсердия (ЛП, мм), конечный диастолический размер левого желудочка ($KDP_{\text{ЛЖ}}$, мм), конечный систолический размер левого желудочка ($KCP_{\text{ЛЖ}}$, мм), конечный диастолический объем левого желудочка ($KDO_{\text{ЛЖ}}$, мл), конечный систолический объем левого желудочка ($KCO_{\text{ЛЖ}}$, мл). Расчет объемов полостей в период систолы и диастолы определялся методом дисков Simpson.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов
Table 1. Clinical characteristics of patients

Показатели/Indicators	ХОБЛ/ COPD n=116	ИБС+ХОБЛ/ IHD + COPD n=66	p	χ^2
Мужчины/Men's	96	60	$p=0,761$	$\chi^2=0,092$
Женщины/Women	20	6	$p=0,271$	$\chi^2=1,214$
Средний возраст, лет/Average age, years	$60,7 \pm 1,00$	$64,0 \pm 1,18$	$p=0,040$	
Длительность ХОБЛ, лет/Duration of COPD, years	$8,83 \pm 0,61$	$8,59 \pm 1,40$	$p=0,857$	
«Северный» стаж, лет/«North» experience, years	$30,9 \pm 1,47$	$33,81 \pm 3,86$	$p=0,407$	

Примечание: достоверность различий по критерию χ^2 /Note: the reliability of the differences by criterion χ^2

Определяли показатели систолической функции левого желудочка: ударный объем (УО, мл), фракцию выброса левого желудочка ($ФВ_{ЛЖ}$, %). УО рассчитывали по интегралу скорости кровотока непосредственно в выносящем тракте ЛЖ. $ФВ_{ЛЖ}$ рассчитывали как процентное соотношение $УО_{ЛЖ}$ к $ҚДО_{ЛЖ}$. Определяли диаметр аорты в восходящем отделе ($Ао$, мм) и легочной артерии ($ЛА$, мм), оценивали площадь отверстия аортального клапана ($S_{АО}$, $см^2$), скорость кровотока на аортальном клапане ($V_{АК}$, $м*с^{-1}$), пиковый градиент давления на аортальном клапане ($P_{АК}$, мм рт.ст.), площадь отверстия митрального клапана ($S_{МК}$, $см^2$), скорость кровотока на митральном клапане ($V_{МК}$, $м*с^{-1}$), пиковый градиент давления на митральном клапане ($P_{МК}$, мм рт.ст.), площадь отверстия трикуспидального клапана ($S_{ТК}$, $см^2$), скорость кровотока на трикуспидальном клапане ($V_{ТК}$, $м*с^{-1}$), пиковый градиент давления на трикуспидальном клапане ($P_{ТК}$, мм рт.ст.), скорость кровотока на клапане ЛА ($V_{ЛА}$, $м*с^{-1}$), пиковый градиент давления на клапане ЛА ($P_{ЛА}$, мм рт.ст.), систолическое артериальное давление в ЛА ($САЛА$, мм рт.ст.). Измеряли толщину миокарда межжелудочковой перегородки (МЖП, мм), толщину задней стенки левого желудочка ($ЗС_{ЛЖ}$, мм).

Оценивали показатели функции внешнего дыхания с использованием программ спирометрии и бронхопровокационной пробы диагностического комплекса «Jager Master Lab» (Германия). Определяли следующие показатели: жизненную емкость легких (ЖЕЛ, л, %); форсированную ЖЕЛ (ФЖЕЛ, л, %); объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$, л, %); индекс Тиффно ($ОФВ_1/ЖЕЛ$, %); максимальную объемную скорость выдоха на уровне 25, 50 и 75% от форсированной жизненной емкости легких — $МОС_{25}$, $МОС_{50}$ и $МОС_{75}$ (л/сек; %); емкость вдоха (ЕВ, л, %); резервный объем выдоха (РОВ, л, %); пиковая скорость выдоха (ПСВ, л/сек; %) — скорость максимального потока воздуха, достигаемая в процессе выдоха. По рекомендациям Европейского респираторного общества степень обструкции и ее динамику оценивали по $ОФВ_1$. Всем пациентам в комплексе общеклинического обследования выполняли рентгенографию органов грудной клетки в прямой проекции на аппарате «Siemens Multix Pro» (Германия).

Систематизацию материала выполняли с применением программного пакета электронных таблиц Microsoft Excel 2007, статистических расчетов с применением пакета программ «IBM SPSS Statistics 22». Для оценки межгрупповых различий использовался t критерий Стьюдента. Проверка выборки на нормальность распределения данных была проведена с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При анализе таблиц сопряженности использовали критерий χ^2 Пирсона, z -критерий. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Вклад факторов в риск развития коронарных катастроф определяли с помощью многофакторного анализа: кластерного ана-

лиза методами построения деревьев классификации и К-средних, факторного анализа методом главных компонент. При прогнозировании сердечно-сосудистых событий был использован пошаговый дискриминантный анализ. Группирующим фактором явился $ҚДР_{ЛЖ}$. В 82% исходные сгруппированные наблюдения классифицированы правильно (при прогнозировании коронарного риска для мужчин), в 76% — для женщин.

Результаты и обсуждение

Известно, что частота регистрации сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается по мере прогрессирования степени бронхиальной обструкции. В когорте обследуемых нами больных количество пациентов со средней степенью тяжести бронхиальной обструкции (54%, $n=62$, 95% ДИ 51,3-56,6% (основная группа); 50%, $n=33$, 95% ДИ 48,3-56,7% (группа сравнения) ($p > 0,05$)) в 6 раз превышало количество больных с крайне тяжелой степенью (8,6%, $n=10$, 95% ДИ 6,9-10,5% (основная группа); 7,3%, $n=5$, 95% ДИ 4,2-9,4% (группа сравнения) ($p > 0,05$)) ($p < 0,001$). Наименьшая доля пациентов имела легкую степень тяжести заболевания (4,2%, $n=5$, 95% ДИ 2,9-5,5%) (основная группа); 3,8%, $n=3$, 95% ДИ 1,8-4,4%) (группа сравнения) ($p > 0,05$). Каждый третий обследуемый имел тяжелую степень заболевания (33,2%, $n=39$, 95% ДИ 30,2-36,2% (основная группа); 38,9%, $n=25$, 95% ДИ 34,2-39,3% (основная группа)) ($p > 0,05$). Таким образом, степень бронхиальной обструкции была сопоставима в группах исследования (табл.2).

Частота возникновения системной артериальной гипертензии (АГ) у хронических пульмонологических больных составляет от 4,0 до 38,8% [4], а в сочетании с ИБС и вовсе увеличивается вдвое. По результатам офисного измерения у каждого второго больного ХОБЛ основной группы было зарегистрировано повышение АД, соответствующее АГ ($n=59$, 51,2%), в группе сравнения данный параметр был сопоставим ($n=40$, 60%) ($p > 0,05$), что соответствует общепопуляционному уровню. Среднее значение уровня АД в основной группе составило $128,7 \pm 1,51$ мм рт.ст., в группе сравнения — $132,72 \pm 1,63$ мм рт.ст. ($p > 0,05$). Таким образом, АГ одинаково часто была зарегистрирована как в основной группе, так и в группе сравнения.

Эхокардиографические показатели на момент начала исследования в выборках больных ХОБЛ и ХОБЛ с зарегистрированной ИБС представлены в таблице 3.

Различия обнаружены в отношении градиента давления на АК ($p=0,005$), скорости кровотока и градиента давления на МК ($p=0,001$), которые были большими у пациентов с зарегистрированной ИБС,

равно как и линейный размер ПП ($p<0,001$) и ПЖ ($p=0,028$). Легочная гипертензия зарегистрирована у пациентов с выявленной ИБС ($p<0,004$). Помимо превышения линейных размеров правых камер, ремоделированию подверглись и левые отделы сердца, а именно ЛП, которое оказалось большим в группе сравнения ($p<0,001$), как и толщина ЗС_{ЛЖ} и МЖП ($p=0,001$ и $p=0,004$, соответственно). По истечении пятилетнего периода наблюдения градиент давления на аортальном клапане ($p=0,01$), скорость кровотока на митральном клапане ($p=0,003$), размер ПП ($p=0,050$) и ЛП ($p<0,001$) были больше у больных группы сравнения. Систолическая функция ЛЖ прогрессивно снижалась у всех больных: ФВ_{ЛЖ} была ниже в группе больных с зарегистрированной ИБС ($p=0,009$), а СДЛА, напротив, выше ($p=0,050$) (табл. 4).

Таким образом, у больных ХОБЛ за пятилетний период наблюдения зарегистрировано ремоделирование правых камер. Данные изменения были обусловлены закономерным увеличением уровня СДЛА

Таблица 2. Показатели функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ и ХОБЛ и зарегистрированной за время исследования ИБС ($M\pm m$)

Table 2. Indicators of external respiration function in patients chronic obstructive pulmonary disease and chronic obstructive pulmonary disease and recorded during the course of coronary heart disease ($M\pm M$)

Показатели/ Indicators	Больные ХОБЛ/ Patients with COPD n=116	Больные ХОБЛ и ИБС/ Patients with IHD and COPD n=66
ЖЕЛ, л	3,09± 0,11	2,89 ± 0,09
ЖЕЛ, %	81,82 ± 2,53	78,14 ± 2,86
ФЖЕЛ, л	2,83± 0,10	2,60 ± 0,09
ФЖЕЛ, %	76,09 ± 2,35	73,02 ± 2,93
ОФВ ₁ , л	2,21 ± 0,48	1,33 ± 0,08
ОФВ ₁ , %	50,79 ± 2,13	47,72 ± 2,76
Индекс Тиффно, %	61,43 ± 1,73	58,60 ± 2,24
МОС _{25'} , л/сек	1,67 ± 0,66	0,31 ± 0,03
МОС _{25'} , %	21,58 ± 1,78	22,90 ± 2,85
МОС _{50'} , л/сек	2,15 ± 0,76	0,75 ± 0,08
МОС _{50'} , %	20,23 ± 1,66	18,08 ± 1,76
МОС _{75'} , л/сек	1,94 ± 0,18	1,62 ± 0,18
МОС _{75'} , %	26,66 ± 1,97	23,43 ± 2,45
ЕВ, л	4,76 ± 1,80	2,15 ± 0,09
ЕВ, %	81,89 ± 3,63	80,15 ± 3,92
РОВ, л	1,14 ± 0,16*	0,73 ± 0,05
РОВ, %	90,83 ± 4,98*	74,08 ± 5,08
ПСВ, л/сек	3,55 ± 0,21	3,44 ± 0,22
ПСВ, %	47,14 ± 2,46	44,86 ± 2,64

Примечание: * $p<0,05$ — достоверность различий показателей между больными ХОБЛ и ХОБЛ и ИБС/**Note:** * $p<0,05$ — the reliability of differences between COPD and COPD and CHD

вследствие стойких обструктивных нарушений и снижения легочных объемов ($p<0,05$), а также прогрессирования сердечной недостаточности.

Процесс ремоделирования сердца при ХОБЛ затрагивает и левые отделы сердца, особенно ЛЖ, о чем все чаще в последние годы появляются сообщения в литературе. У больных ХОБЛ на определенном этапе формирования хронического легочного сердца (ХЛС) в процесс ремоделирования сердца закономерно вовлекаются его левые отделы, изменения которых заключаются в возникновении диастолической дисфункции ЛЖ чаще по рестриктивному типу, достоверном росте индекса сферичности ЛЖ

Таблица 3. Эхокардиографические показатели у больных ХОБЛ и ХОБЛ и зарегистрированной за время наблюдения ИБС (начало исследования) ($M\pm m$)

Table 3. Echocardiography in patients chronic obstructive pulmonary disease and chronic obstructive pulmonary disease and recorded during the course of coronary heart disease (the beginning of the study) ($M\pm m$)

Показатели/ Indicators	Больные ХОБЛ (начало)/ Patients with COPD (the beginning of the study) n=116	Больные ХОБЛ и ИБС (начало)/ Patients with IHD and COPD (the beginning of the study) n=66
Аорта, мм	31,31 ± 1,13	30,66 ± 0,61
S _{АО} , см ²	18,48 ± 0,98	18,13 ± 0,45
V _{ЛЖ} , м·с ⁻¹	1,89± 0,39	1,46 ± 0,12
ΔР, АК	5,47 ± 0,46*	10,28 ± 2,08
ПП, мм	30,30 ± 1,17**	36,00 ± 0,60
ПЖ, мм	27,94 ± 0,75***	30,69 ± 0,98
ЛП, мм	29,81 ± 0,69**	35,30 ± 0,70
КДР _{ЛЖ} , мм	43,54 ± 1,43**	47,84 ± 0,83
КСР _{ЛЖ} , мм	28,92 ± 0,90	31,30 ± 0,80
КДО, мл	95,77 ± 5,56	99,16 ± 3,47
КСО, мл	34,55 ± 2,61	37,00 ± 1,97
УО, мл	58,12 ± 3,45	59,50 ± 3,24
ЗС _{ЛЖ} , мм	9,00± 0,37**	10,69 ± 0,18
МЖП, мм	9,36 ± 0,30*	10,61 ± 0,20
ФВ _{ЛЖ} , %	63,72 ± 1,05	61,50 ± 0,99
S _{МО} , см ²	24,89 ± 0,97	27,40 ± 0,26
ΔР, МК	2,22 ± 0,24**	3,46 ± 0,27
V _{МК} , м·с ⁻¹	0,74 ± 0,02**	1,15 ± 0,12
ΔР, ТК	1,36 ± 0,12	1,50 ± 0,12
V _{ТК} , м·с ⁻¹	0,92 ± 0,12	0,85 ± 0,07
ρ _{ЛА} , мм рт.ст.	22,86 ± 1,77**	38,75 ± 2,34
V _{ЛА} , м·с ⁻¹	0,94 ± 0,03	1,01 ± 0,03
ЛА, мм	21,90 ± 0,67	20,90 ± 0,42
ΔР, ЛА	3,81 ± 0,36	4,32 ± 0,31

Примечание: * $p<0,01$; ** $p<0,001$; *** $p<0,05$ — достоверность различий показателей между больными ХОБЛ и ХОБЛ и ИБС в начале исследования/**Note:** * $p<0,01$; ** $p<0,001$; *** $p<0,05$ — The reliability of the differences between COPD and COPD and IHD at the beginning of the study.

и систолического миокардиального стресса (МС), а также тенденции к увеличению ММАЖ, ИКДО_{ЛЖ}, ИКСО_{ЛЖ} и размеров ЛП. У больных с декомпенсированным ХЛС выявляются не только более выраженные, чем у пациентов с компенсированным легочным сердцем, признаки ремоделирования ЛЖ, но и уменьшение его систолической функции, ведущее к дополнительному снижению качества жизни больных ХЛС и повышению риска фатального исхода заболевания. Основной причиной структурно-функциональных изменений левых отделов сердца у больных легочным сердцем является диастолическая дисфункция ЛЖ по рестриктивному типу, обусловленная нарушением межжелудочкового взаимодействия, усилением

асинхронизма в работе ПЖ и ЛЖ и парадоксальным диастолическим движением МЖП [15].

Важной особенностью данного исследования также явилось обнаружение ремоделирования левых камер, главным образом, развитие гипертрофии ЛЖ. Также было отмечено снижение сократительной способности ЛЖ, которая в большинстве случаев не достигала значений систолической дисфункции ($p < 0,05$), а КДР также не нарастал за время наблюдения, что позволяет нам предполагать о наличии диастолической дисфункции (рис. 1), которая наряду с прогрессирующей бронхиальной обструкцией, является причиной ремоделирования левых камер сердца в группах обследуемых больных.

Анализ эхокардиографических параметров в группе больных ХОБЛ согласно тяжести коронарного риска выявил более выраженные изменения основных показателей при более высоком риске. Большинство средних значений эхокардиографических показателей больных ХОБЛ без коронарного события ($n = 116$) были сопоставимы между мужчинами и женщинами. Тем не менее, следует отметить, что в группе мужчин с ХОБЛ с высоким коронарным риском были выявлены наибольшие значения уровня СДЛА, а также эксцентрическая гипертрофия ЛЖ. У женщин преимущественно была зафиксирована нормальная модель ЛЖ и концентрическая гипертрофия. Наиболее выраженные изменения эхокардиографических параметров были обнаружены среди женщин с умеренным коронарным риском. В этой группе при проспективном наблюдении выявлена частота развития ИБС сопоставимая с высоким риском у мужчин.

При анализе данных эхокардиографии, у пациентов группы сравнения, наряду с изменением правых отделов сердца, отмечено значимое увеличение левых камер, снижение сократительной способности

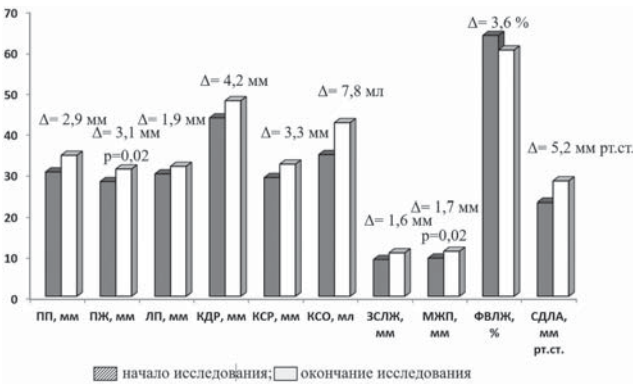


Рисунок 1. Динамика эхокардиографических показателей у больных ХОБЛ за пятилетний период ($n = 116$)
Figure 1. Dynamics of echocardiographic parameters in chronic obstructive pulmonary disease patients over a five-year period ($n = 116$)

Таблица 4. Эхокардиографические показатели у больных ХОБЛ и ХОБЛ и зарегистрированной за время исследования ИБС (окончание исследования) ($M \pm m$)

Table 3. Echocardiography in patients chronic obstructive pulmonary disease and chronic obstructive pulmonary disease and recorded during the course of coronary heart disease (the end of the study) ($M \pm m$)

Показатели	Больные ХОБЛ (конец) / Patients with COPD (the end of the study) $n=116$	Больные ХОБЛ и ИБС (конец) / Patients with IHD and COPD (the end of the study) $n=66$
Аорта, мм	32,12 $\pm$ 1,17	32,27 $\pm$ 0,79
S _{АО} , см ²	17,75 $\pm$ 0,85	17,40 $\pm$ 0,53
V _{АК} , м ³ ·с ⁻¹	1,76 $\pm$ 0,33	1,55 $\pm$ 0,10
ДР, АК	5,99 $\pm$ 0,67	9,90 $\pm$ 1,62
ПП, мм	34,36 $\pm$ 0,78**	36,92 $\pm$ 1,10
ПЖ, мм	31,01 $\pm$ 0,78	32,61 $\pm$ 1,09
ЛП, мм	31,66 $\pm$ 0,60***	37,35 $\pm$ 0,78
КДР _{ЛЖ} , мм	47,74 $\pm$ 0,81	50,23 $\pm$ 1,47
КСР _{ЛЖ} , мм	32,21 $\pm$ 0,76**	34,97 $\pm$ 1,08
КДО, мл	107,40 $\pm$ 4,47	118,41 $\pm$ 10,50
КСО, мл	42,36 $\pm$ 2,27	50,66 $\pm$ 5,19
УО, мл	65,61 $\pm$ 2,87	67,00 $\pm$ 7,56
ЗС _{ЛЖ} , мм	10,64 $\pm$ 0,29	10,78 $\pm$ 0,22
МЖП, мм	11,02 $\pm$ 0,28	10,76 $\pm$ 0,26
ФВ _{ЛЖ} , %	60,15 $\pm$ 0,91*	56,61 $\pm$ 0,80
S _{МО} , см ²	21,66 $\pm$ 1,50	24,38 $\pm$ 1,32
ДР, МК	2,91 $\pm$ 0,29	3,13 $\pm$ 0,33
V _{МК} , м ³ ·с ⁻¹	0,78 $\pm$ 0,03*	1,14 $\pm$ 0,15
ДР, ТК	1,52 $\pm$ 0,21	1,33 $\pm$ 0,08
V _{ТК} , м ³ ·с ⁻¹	0,73 $\pm$ 0,04	0,81 $\pm$ 0,07
ρ _{ЛА} , мм рт.ст.	28,09 $\pm$ 2,14**	35,12 $\pm$ 3,02
V _{ЛА} , м ³ ·с ⁻¹	0,96 $\pm$ 0,03	0,96 $\pm$ 0,02
ЛА, мм	23,44 $\pm$ 0,69	25,27 $\pm$ 1,08
ДР, ЛА	4,14 $\pm$ 0,29	4,07 $\pm$ 0,27

Примечание: * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ — достоверность различий показателей между больными ХОБЛ и ХОБЛ и ИБС в конце исследования/
Note: * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ — reliability of differences between COPD and COPD and IHD at the end of the study.

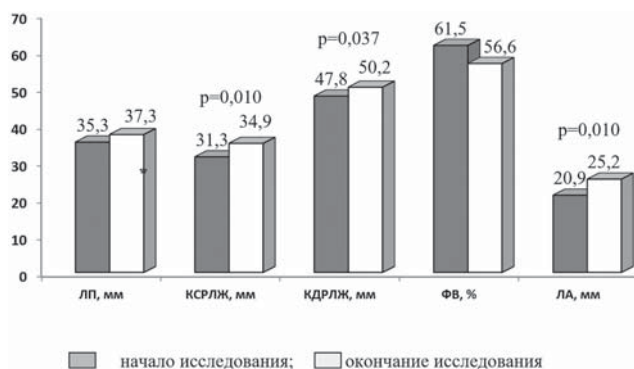


Рисунок 2. Динамика эхокардиографических параметров у больных ХОБЛ и ИБС, зарегистрированной за пятилетний период наблюдения (n=66)

Figure 1. Dynamics of echocardiographic parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease, recorded for a five-year follow-up period (n = 66)

миокарда, более выраженная гипертрофия левого желудочка, чем при изолированной ХОБЛ ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что динамика показателей функции внешнего дыхания у данных больных была менее выраженной, чем у больных с изолированной ХОБЛ (рис. 2).

Прогнозирование риска развития коронарных катастроф у больных ХОБЛ с учетом проведения углубленного инструментального обследования (спирографического, эхокардиографического) позволяет выделить группы высокого и очень высокого риска для проведения первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

По данным пошагового дискриминантного анализа при прогнозировании сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХОБЛ целесообразно учитывать анамнестические данные (частоту обострений в год, требующих стационарного лечения, северный стаж), возраст, уровень общего холестерина, систолическое АД и данные эхокардиографического (КДР_{ЛЖ}, СДЛА) и спирографического (резервный объем выдоха (РОВ) исследований. Высокий и очень высокий риск развития сердечно-сосудистых событий, требующий проведения профилактических мер, может быть определен у женщин по формуле:

$$D = 0,000108 (\text{SCORE} \times \text{«северный стаж»} \times \text{частота обострений ХОБЛ} \times \text{КДР}_{\text{ЛЖ}} (\text{мм}) \times \text{СДЛА} (\text{мм}))$$

Высокий и очень высокий риск может быть определен при $D \geq 27,5$.

Стоит отметить, что для мужчин длительность проживания на Севере играет менее важное значение, нежели частота обострений ХОБЛ в год. У них высокий и очень высокий риск развития сердечно-со-

судистых событий, требующий проведения профилактических мер, может быть определен по формуле

$$D = 0,000078 (\text{SCORE} \times \text{частота обострений ХОБЛ} \times \text{КДР}_{\text{ЛЖ}} (\text{мм}) \times \text{РОВ} (\%))$$

Высокий и очень высокий риск может определяться при $D \geq 16,2$.

Таким образом, прогнозирование коронарного риска с учетом данных эхокардиографического исследования позволяет выделить группы высокого и очень высокого риска для проведения профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, в реализации которой должен быть использован комплекс медикаментозных препаратов, влияющих на процессы ремоделирования миокарда.

Заключение

Вопрос изучения процессов ремоделирования кардиореспираторной системы при ХОБЛ не теряет своей актуальности. На ремоделирование сердца при изолированной ХОБЛ существуют разные взгляды. В классическом представлении ремоделирование правого желудочка при формировании легочного сердца идет во многом тождественно левому желудочку при ИБС. Вначале развивается гипертрофия миокарда правого желудочка на фоне легочной гипертензии, а затем дилатация его полости. Ряд авторов не исключает возникновение дилатации правого желудочка задолго до появления правожелудочковой сердечной недостаточности [16], а гипертрофия миокарда правого желудочка является очень поздним и даже необязательным этапом ее развития [17]. При обсуждении проблемы легочного сердца длительное время не обсуждалось состояние левых камер сердца, отсутствовало четкое представление об этапах формирования легочного сердца. Однако, по данным последних исследований не исключается и вовлечение левого желудочка в процесс ремоделирования сердца у больных с ХОБЛ [18]. Наше исследование подтверждает формирование легочного сердца у больных ХОБЛ по мере прогрессирования заболевания: размер правого желудочка увеличился, несколько опережая при этом процессы ремоделирования легочной артерии и развития легочной гипертензии, достигнув по истечении пятилетнего срока наблюдения предельно допустимых значений. Помимо правых камер, у данных больных в процесс ремоделирования был вовлечен и левый желудочек с развитием гипертрофии ЛЖ [19].

В то же время, одним из типичных сердечно-сосудистых осложнений при ХОБЛ является повышение давления в системе легочной артерии, усугубляющее формирование легочного сердца. Существуют данные, утверждающие об увеличении доли больных с легочной гипертензией и повышенным легочным

сопротивлением среди пациентов с ХОБЛ и ИБС. Действительно, среди пациентов, имеющих развившуюся коморбидную с ХОБЛ ИБС, регистрировалась легочная гипертензия, приводящая к ремоделированию и увеличению диаметра легочной артерии ($p=0,010$). Вероятно, необнаруженные своевременно признаки ремоделирования камер сердца и наличие легочной гипертензии привели к развитию ИБС среди данных пациентов. Принимая во внимание прогрессирующие рестриктивные нарушения функции внешнего дыхания, возможно, обусловленные посткапиллярной гипертензией малого круга кровообращения, и учитывая ремоделирование миокарда левого желудочка у больных ХОБЛ, нельзя исключить наличие у больных ХОБЛ скрытой левожелудочковой недостаточности.

При сочетании ИБС и ХОБЛ, происходит более сложная перестройка камер сердца, направленная в сторону их гипертрофии и дилатации, возникают более выраженные изменения диастолической функции сердца, увеличивается давление в системе легочной артерии, что подтвердило и проведенное нами исследование. Стоит отметить, что нарушается диастолическая функция сердца, тогда как глобальная систолическая функция остается в пределах нормы. Было установлено, что при сочетанном течении заболеваний процессы ремоделирования миокарда протекают быстрее. Это в очередной раз доказывает, что ХОБЛ оказывает отрицательное влияние на течение ИБС в целом и на миокард в частности [20].

Однако есть мнение, что левожелудочковая недостаточность при хроническом легочном сердце объясняется сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС, гипертоническая болезнь и др.). В данном случае группы лиц с гипертонической болезнью среди пациентов с ХОБЛ и с ХОБЛ и зарегистрированной за время наблюдения ИБС оказались сопоставимы. Существующие данные, полученные на основе ретроспективного анализа патологоанатомических вскрытий больных ХОБЛ, демонстрируют отягощенный коморбидный фон ХОБЛ: в 85% случаев имеет место гипертоническая болезнь с поражением органов-мишеней, в 64% выраженный коронарный атеросклероз, в 19% есть в анамнезе перенесенный ишемический инсульт. Как показали результаты исследования, склеротические изменения аорты и аортального клапана регистрировались у пациентов, имеющих за время наблюдения ИБС. Данные изменения являются проявлением коронарного атеросклероза, не обнаруженного на амбулаторном этапе обследования. По данным современной литературы также есть данные о том, что повреждение миокарда проходит незамеченным и, следовательно, имеет место гиподиагностика ИБС у пациентов с ХОБЛ [21].

Также, определенное влияние на функциональное состояние левого желудочка оказывает артериальная

гипоксемия, которая может быть одной из ведущих причин запуска сосудистого ремоделирования и является основой сердечно-сосудистых изменений. Нами подтверждается мнение ряда ученых о ремоделировании левого желудочка при ХОБЛ и развитии его диастолической дисфункции преимущественно по рестриктивному типу.

Таким образом, на Севере ремоделирование сердца у больных ХОБЛ включает изменения правых отделов вследствие стойких обструктивных нарушений и снижения легочных объемов, а также увеличение левых камер, снижение сократительной способности миокарда, прогрессирующую гипертрофию левого желудочка. В рамках профилактики при диспансерном обследовании больных ХОБЛ необходимо определять критерии прогнозирования высокого и очень высокого коронарного риска по формуле $d=0,000108 (SCORE \times \text{«северный стаж»} \times \text{частота обострений ХОБЛ} \times KDP_{\text{ЛЖ}} (\text{мм}) \times CДЛА (\text{мм}))$ для женщин и $d=0,000078 (SCORE \times \text{частота обострений ХОБЛ} \times KDP_{\text{ЛЖ}} (\text{мм}) \times POB (\%))$ для мужчин. Высокий и очень высокий риск может быть определен при $d \geq 27,5$ для женщин; при $d \geq 16,2$ — для мужчин.

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. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А. Эффективность терапии карбоцистеином при обострении хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2012; 6: 96-102. Avdeev S.N., Baymakanova G.E., Zubairova P.A. Effectiveness of carbocysteine therapy in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Pulmonology. 2012; 6: 96-102 [in Russian].
2. Овчаренко С.И., Галецкайте Я.К. Эволюция глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких и новый подход к противовоспалительной терапии. Лечащий врач. 2014; 1: 75-80. Ovcharenko S.I., Galetskaite Ya.K. Evolution of the global initiative on chronic obstructive pulmonary disease and a new approach to anti-inflammatory therapy. Therapist. 2014; 1: 75-80 [in Russian].
3. Куценко М.А., Чучалин А.Г. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС. Русский медицинский журнал. 2014; 5: URL: http://www.rmj.ru/articles_9318.htm. Kutsenko M.A., Chuchalin A.G. The paradigm of comorbidity: the syndrome of COPD and IHD. Russian medical journal. 2014; 5: URL: http://www.rmj.ru/articles_9318.htm [in Russian].
4. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Возможности применения бета-адреноблокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких. Фарматека. 2013; 15: 9-15. Statsenko M.Ye., Derevyanchenko M.V. Possibilities of using beta-adrenoblockers in the treatment of cardiovascular diseases in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Pharmatec. 2013; 15: 9-15 [in Russian].

5. Verma, S. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation*. 2002; 105: 1890–1896.
6. Fabri, L. M., Calverly P.M., Izquierdo-Alonso JL [et al.]. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomized clinical trials. *Lancet*. 2009; 374: 695–703.
7. Попова, М.А. Инфаркт миокарда на Севере: патогенез, клиника, диагностика, лечение. Сургут: изд-во СурГПИ. 2003; 180. Popova M.A. Myocardial infarction in the North: pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment. Surgut: publishing house Surgi. 2003; 180 [in Russian].
8. Карпов Р.С., Дудко В.А., Кляшев С.М. Сердце-легкие: патогенез, клиника, функциональная диагностика и лечение сочетанных форм ишемической болезни сердца и хронических обструктивных болезней легких: монография. Томск: STT, 2004; 606. Karpov R.S., Dudko V.A., Klyashev SM. Heart-lung: pathogenesis, clinic, functional diagnostics and treatment of combined forms of coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary diseases: monograph. Tomsk: STT, 2004; 606 [in Russian].
9. Долгополова Д.А., Попова М.А., Веденькина И.В. Оценка возможности применения шкалы SCORE в прогнозировании сердечно-сосудистых событий у больных хронической обструктивной болезнью легких. Современные проблемы науки и образования. 2014;2; URL: <http://www.science-education.ru/116-12951>. Dolgopolova D.A., Popova M.A., Vedenkina I.V. Evaluation of the possibility of using the SCORE scale in predicting cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Modern problems of science and education. 2014; 2; URL: <http://www.science-education.ru/116-12951> [in Russian].
10. Долгополова Д.А. Коронарный риск при хронической обструктивной болезнью легких: новые ответы на старые вопросы. Врач-аспирант. 2015;6.2(73): 234–240. Dolgopolova, D.A. Coronary risk in chronic obstructive pulmonary disease: new answers to old questions. Doctor-graduate student. 2015; 6.2 (73): 234–240 [in Russian].
11. Павленко В.И. Хроническая обструктивная болезнь легких сочетанная с ишемической болезнью сердца: клинко-функциональные особенности течения, механизмы взаимоотношения, диагностика, прогнозирование и лечение : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.25. Благовещенск. 2012: 297. Pavlenko V.I. Chronic obstructive pulmonary disease combined with ischemic heart disease: clinical and functional features of the flow, mechanisms of mutual fatigue, diagnosis, prognosis and treatment: dis. ... Dr. honey. Sciences: 14.01.25. Blagoveshchensk. 2012: 297 [in Russian].
12. Чучалин, А.Г., Айсанов З.Р. Функционально-структурные изменения сердца при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ишемической болезнью сердца. Пульмонология. 2010;1: 100–105. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R. Functional-structural changes in the heart in chronic obstructive pulmonary disease in combination with coronary heart disease. Pulmonology. 2010; 1: 100–105 [in Russian].
13. Тилик Т.В. Молекулярно-генетические маркеры метаболизма соединительной ткани при хронической обструктивной болезни легких и ее сочетании с ишемической болезнью сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04. Владивосток. 2012; 21. Tilik T.V. Molecular-genetic markers of connective tissue metabolism in chronic obstructive pulmonary disease and its combination with coronary heart disease: author's abstract. dis. ... cand. honey. Sciences: 14.01.04. Vladivostok. 2012; 21 [in Russian].
14. Gardin J.M. American Society of Echocardiography. Recommendations for a standardized report for adult transthoracic echocardiography: a report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and Task Force for a Standardized Echocardiography Report. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2002;15(3): 275–90.
15. Струтынский А.В., Бакаев Р.Г., Глазунов А.Б. Особенности ремоделирования левых отделов сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких с хроническим легочным сердцем. Терапевтический архив. 2010; 9: 49–53. Strutynsky A.V., Bakaev R.G., Glazunov A.B. remodeling of the left heart in patients with chronic obstructive pulmonary disease with chronic pulmonary heart. Therapeutic archive. 2010; 9: 49–53 [in Russian].
16. Преображенский Д.В., Талызина И.В., Сидоренко Б.А. Правожелудочковая сердечная недостаточность у госпитализированных больных с хронической обструктивной болезнью легких: частота и клинко-инструментальные особенности. Кардиология. 2009;7-8: 42–45. Preobrazhensky D.V., Talyzina V.I., Sidorenko B.A. Right ventricular heart failure in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease: frequency and clinical-instrumental characteristics. Cardiology. 2009;7-8: 42–45 [in Russian].
17. Палеев Н.Р., Черейская Н.К., Царькова Л.Н. Радиокардиография и реография легочной артерии в диагностике нарушений гемодинамики и сократительной функции правого желудочка у больных хроническим обструктивным бронхитом. Кардиология. 1990;7: 64–67. Paleev N.R., Chereiskaya N.K., Tsar'kova L.N. Radiocativity and rheography of the pulmonary artery in the diagnosis of disorders of hemodynamics and contractile function of right ventricle in patients with chronic obstructive bronchitis. Cardiology. 1990; 7: 64–67 [in Russian].
18. Бокерия Л.А., Плахова В.В., Иваницкий А.В. Высокая легочная гипертензия: возможности эхокардиографии в оценке нарушений сердечной деятельности и прогноза клинического течения. Российский Кардиологический журнал. 2001; 4: 31–38. Bockeria L.A., Plakhova V.V., Ivanitsky A.V. High pulmonary hypertension: possibilities of echocardiography in the evaluation of cardiac disorders and prognosis of the clinical course. Russian journal of Cardiology. 2001; 4: 31–38 [in Russian].
19. Boussuges A. Left atrial and ventricular filling in chronic obstructive pulmonary disease. An Echocardiographic and Doppler study / A. Boussuges, C. Pinet, F. Molenat. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2000; 162(2Pt1): 670–675.
20. Григорьева Н.Ю. Современный взгляд на ремоделирование миокарда у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Клиническая медицина. 2010; 4: 77–82. Grigorieva N.Yu. Modern take on myocardial remodeling in patients with stable angina pectoris in combination with chronic obstructive pulmonary disease. Clinical medicine. 2010; 4: 77–82 [in Russian].
21. Brekke P.H. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD. Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. *RespirMed*. 2008; 102: 1243–1247.



Статья получена/Article received 08.10.2017 г.
 Принята к публикации/ Adopted for publication
 13.11.2017 г.

А.Л. Хохлов¹, А.Н. Яворский², Н.О. Поздняков^{*1},
Ю.В. Рыбачкова¹, Е.С. Емельянов³, А.А. Хохлов¹,
А.Е. Мирошников¹, С.О. Поздняков⁴

¹ — Кафедра клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Россия

² — Пушинский естественнонаучного института Минобрнауки России, Пушино, Россия

³ — ГУЗ ЯО «Клиническая больница № 8», Ярославль, Россия

⁴ — Кафедра нервных болезней ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Россия

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

A.L. Khokhlov¹, A.N. Yavorsky², N.O. Pozdnyakov^{*1}, J.V. Rybachkova¹,
E.S. Emelianov³, A.A. Khokhlov¹, A.E. Miroshnikov¹, S.O. Pozdnyakov⁴

¹ — The department of clinical pharmacology of Yaroslavl medical state university, Yaroslavl, Russia

² — Natural science Institute of Ministry of education Pushchino, Pushchino, Russia

³ — Clinical hospital № 8, Yaroslavl, Russia

⁴ — The department of neurology of Yaroslavl medical state university, Yaroslavl, Russia

PHARMACOGENETIC FEATURES OF THERAPY OF PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS

Резюме

Сложность терапии нарушений липидного обмена заключается не только в коморбидности и полипрагмазии, но и в прогнозировании генетически обусловленного ответа на лечение. Целью нашей работы было изучение фармакогенетических особенностей фармакотерапии пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, с различными формами ИБС и пациентов, принимавших статины. Мы исследовали 4 группы лиц: I группа — 60 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и безалкогольной жировой болезнью печени (полиморфизм APOE); II — 187 пациентов с ишемической болезнью сердца (полиморфизмы eNOS, AGTR2, CYP2D6); III — 111 человек с ГБ и ХСН (полиморфизмы: AGT: 704 (Met235Thr), AGT: 521 (Thr174Met), AGTR1: 1166, AGTR2: 1675, CYP11B2: -344, GNB3: 825, ADD1: 1378 (Gly460Trp), NOS3: -786); IV — 62 пациента, принимавших аторвастатин (полиморфизм SLCO1B1*5). У пациентов, имеющих аллели гена APOE, располагающие к атеросклерозу (E2, E4), на фоне приёма ЭФЛ достоверно улучшались показатели общего холестерина, ЛПВП и ЛПНП, КА, ЩФ; пациенты с аллелями E3 имели положительную динамику холестерина, ЛПВП, ТГ, ЛПНП, ЛПОНП, КА, мочевины. Пациенты с «медленными» аллельными вариантами гена CYP2D6*10, CYP2D6*4, получавшие метопролол, имели большее снижение частоты сердечных сокращений: в 1,6 раза для CYP2D6*10 и в 1,7 — для CYP2D6*4. Ранний дебют ИБС отмечался у пациентов с вариантами TT гена eNOS, при сравнении с пациентами, имеющими варианты GG и GT. Также была выявлена ассоциированность дозировок периндоприла с полиморфизмом гена AGTR2. Распространенность полиморфизмов AGTR2: 1675, CYP11B2: -344, NOS3: -786, AGT: 704, GNB3: 825 увеличивается с увеличением стадии ХСН. Параметры внутрисердечной гемодинамики у пациентов с ХСН связаны с полиморфизмами AGT: 704, NOS3: -786, GNB3: 825, ADD1: 1378, AGT: 521. Аллель C гена SLCO1B1*5 связана с дополнительным риском миопатии, вызванной статинами. Поэтому лечение заболеваний, связанных с атеросклерозом, требует использования индивидуального подхода для более эффективной и безопасной терапии.

Ключевые слова: фармакогенетика, ИБС, ХСН, полиморфизм, APOE, eNOS, AGTR2, CYP2D6, AGT:704 (Met235Thr), AGT:521 (Thr174Met), AGTR1:1166, AGTR2:1675, CYP11B2: -344, GNB3: 825, ADD1:1378 (Gly460Trp), NOS3: -786, SLCO1B1*5, метопролол, аторвастатин

Для цитирования: Хохлов А.Л., Яворский А.Н., Поздняков Н.О., Рыбачкова Ю.В., Емельянов Е.С., Хохлов А.А., Мирошников А.Е., Поздняков С.О. КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ. Архив внутренней медицины. 2018; 8(1): 45-52. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-45-52

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

Abstract

The complexity of therapy of lipid metabolism disorders is not only in comorbidity and polypragmasia, but also in predicting a genetically determined response to the treatment. The aim of our work was to study the pharmacogenetics features of pharmacotherapy of patients with non-alcoholic fatty liver disease, with various forms of IHD, and patients taking statins.

We investigated 4 study groups: I — 60 patients with 2 type of diabetes and non-alcoholic fatty liver disease (*APOE* polymorphism); II — 187 patients with IHD (*eNOS*, *AGTR2*, *CYP2D6* polymorphisms); III — 111 people with AH and CHF (polymorphisms: *AGT*: 704 (Met235Thr), *AGT*:521 (Thr174Met), *AGTR1*: 1166, *AGTR2*: 1675, *CYP11B2*: -344, *GNB3*: 825, *ADD1*: 1378 (Gly460Trp), *NOS3*: -786); IV — 62 patients taking atorvastatin (*SLCO1B1**5 polymorphism).

Patients with E2, E4 alleles of the *APOE* gene, taking essential phospholipids, improved parameters of total cholesterol, HDL, LDL, CA, AP; patients with E3 alleles had a positive dynamics of cholesterol, HDL, TG, LDL, VLDL, CA, urea. Patients having "slow" allelic variants of the gene *CYP2D6**10, *CYP2D6**4 had received metoprolol, had greater decrease in heart rate: 1.6 times for *CYP2D6**10, 1.7 — for *CYP2D6**4. Earlier debut of IHD is noted in patients with TT variants of the *eNOS* gene comparing the patients with GG and GT variants. Dosages of perindopril depend on *AGTR2* gene polymorphisms.

The prevalence of polymorphisms *AGTR2*: 1675, *CYP11B2*: -344, *NOS3*: -786, *AGT*: 704, *GNB3*: 825 increases with the increase in the stage of CHF. The parameters of intracardiac hemodynamics in patients with CHF are associated with *AGT*: 704, *NOS3*: -786, *GNB3*: 825, *ADD1*: 1378, *AGT*: 521 polymorphisms. Allele C of the *SLCO1B1**5 gene is associated with an additional risk of statin-induced myopathy. So the treatment of diseases associated with atherosclerosis, needs using of a personalized approach for more effective and safe therapy.

Key words: *pharmacogenetics, IHD, CHF, polymorphism, APOE, eNOS, AGTR2, CYP2D6, AGT: 704 (Met235Thr), AGT: 521 (Thr174Met), AGTR1: 1166, AGTR2: 1675, CYP11B2: -344, GNB3: 825, ADD1: 1378 (Gly460Trp), NOS3: -786, SLCO1B1*5, metoprolol, atorvastatin*

For citation: Khokhlov A.L., Pozdnyakov N.O., Rybachkova J.V., Emelianov E.S., Khokhlov A.A., Miroshnikov A.E., Pozdnyakov S.O. PHARMACOGENETIC FEATURES OF THERAPY OF PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(1): 45-52. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-45-52

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-45-52

Введение

В течение последних 40-50 лет сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной в структуре смертности большинства европейских популяций [1]. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности в Российской Федерации. Согласно данным Росстата в 2016 году смертность от ССЗ составила 615 на 100 000 населения, а абсолютные потери — около 900 000 человек [2].

Этиологическим фактором данной патологии является атеросклероз — системное заболевание, которое поражает, как правило, несколько сосудистых бассейнов и проявляется нарушением функций многих жизненно-важных органов [3]. В основе атеросклероза лежат нарушения липидного обмена, которые играют большую роль в развитии различных заболеваний, таких как неалкогольная жировая болезнь печени, ишемическая болезнь сердца, инсульты, атеросклероз нижних конечностей и др. [4, 5, 6, 7]. Сложность терапии таких заболеваний заключается не только в коморбидности и полипрагматии [8, 9, 10], но и в прогнозировании генетически детерминированного ответа на лечение [11].

Таким образом, целью нашей работы было исследование фармакогенетических особенностей фармакотерапии пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, с различными формами ИБС, а также у лиц, принимающих статины.

Материалы и методы

В данном исследовании участвовало 4 группы больных, общей численностью 420 человек, с различными формами атеросклероза и нарушениями липидного обмена. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Первую исследуемую группу составили 60 пациентов от 18 лет и старше (мужчины — 8 (13,3%), женщины — 52 (86,7%), средний возраст $58,2 \pm 6,8$ лет), с установленным диагнозом сахарного диабета 2 типа и неалкогольной жировой болезни печени. Исследуемая группа дополнительно к стандартному ранее проводимому лечению данной патологии (табл.1) дополнительно получала препарат эссенциальных фосфолипидов — глицирризиновая кислота + фосфолипиды (Glycyrrhizic acid + Phospholipides).

Проводилось изучение генов *APOE*. Больные, имеющие аллели *APOE* гена, располагающие к нарушению липидного обмена (E2, E4) объединены в подгруппу лечения «*APOE* 1», численностью 21 (35,0%) человек. Пациенты с изоформой гена *APOE* не располагающей к нарушению липидного обмена (E3/E3) — в подгруппу «*APOE* 2», численностью 39 (65,0%) человек. Не включались в исследование пациенты: с сахарным диабетом 1 типа или гестационным сахарным диабетом; отсутствием ультразвуковых изменений печени, характерных для диффузного повышенного содержания жировой ткани; отсутствием дисфункции печени и гиперхолестеринемии

Таблица 1. Характеристика лечения в группе изучения эффективности эссенциальных фосфолипидов

Table 1. Characteristics of treatment in study group of the effectiveness of essential phospholipids

Лечение/ Treatment	Группа лечения/ Study group, n=60 (%)	Группа сравнения/ Control group, n=67 (%)
I. Инсулинотерапия/ Insulin therapy	20 (33,4)	21 (31,3)
II. Таблетированные сахароснижающие препараты/ Tableted hypoglycemic drugs	34 (56,6)	39 (58,2)
III. Изменение образа жизни/ Change in lifestyle	6 (10,0)	7 (10,5)
IV. Гипотензивная терапия/ Hypotensive therapy	56 (93,3)	52 (77,6)
V. Гипохолестеринемическая терапия/ Hypocholesterolemic therapy	6 (10,0)	7 (10,4)

или дислипидемии; злоупотреблением алкоголем; гепатитом в анамнезе, независимо от этиологии; любой тяжёлой сопутствующей патологией; развитием неблагоприятной реакции в связи с применением препарата; принимающие препараты, способные оказывать гепатотоксическое воздействие.

Во вторую группу вошли 187 пациентов с различными формами ИБС: инфаркт миокарда (n=98), стабильная (n=43) и нестабильная формы стенокардии (n=46) (всего мужчин — 108 женщин 79, средний возраст 62,9±1,3). Изучались ассоциации генов: *eNOS*, *AGTR2*, *CYP2D6* с дебютом ИБС и особенностями фармакотерапии. В исследование не включались пациенты: имеющие сахарный диабет, постоянные формы нарушения ритма сердца, заболевания щитовидной железы, онкологические заболевания, психические заболевания, пороки сердца.

Третью группу составили 111 человек с АГ и ХСН (средний возраст 63,5±11,6 лет). Изучались следующие полиморфизмы в их влиянии на успешность терапии ХСН и показатели внутрисердечной гемодинамики: *AGT*: 704 (Met235Thr), *AGT*: 521 (Thr174Met), *AGTR1*: 1166, *AGTR2*: 1675, *CYP11B2*: -344, *GNB3*: 825, *ADD1*: 1378 (Gly460Trp), *NOS3*: -786. В исследование не включались пациенты, имеющие онкологические заболевания, пороки сердца.

В четвертую группы было включено 62 пациента (мужчины — 24 (38,7%), женщин — 38 (62,3%, средний возраст 65,6±1,7)) принимающих аторвастатин. Определялась связь полиморфизмов гена *SLCO1B1**5 и степени выраженности плеiotропных эффектов аторвастатина. В исследование не включались пациенты: принимающие ингибиторы или индукторы *CYP3A4*, за исключением аторвастатина и амиодарона; имеющие ревматологические заболевания в стадии обострения, либо обострение в анамнезе за последние 6 месяцев; имеющие тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации; имеющие психические заболевания, недееспособность, алкоголизм или наркозависимость в анамнезе;

беременные или находящиеся в периоде лактации; не готовые к сотрудничеству.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакетов программ Microsoft Excel и STATISTICA 10. Для оценки количественных признаков с нормальным распределением использовался t-критерий Стьюдента, для оценки признака, не относящегося к нормальному, использовался тест Манна-Уитни. Различия считали достоверными при $p<0,05$ (p — достигнутый уровень значимости). При анализе значений 3 групп использовали критерий Краскела-Уоллиса. Для выявления зависимости одного признака от других использовали регрессионный анализ; связь признаков вычисляли корреляционным анализом по Спирмену.

Результаты

Подгруппы АРОЕ 1 и АРОЕ 2, между собой до начала лечения (0,7 ммоль/л) и по окончании приёма эссенциальных фосфолипидов (0,6 ммоль/л) сохраняли отличия в уровне триглицеридов ($p<0,05$, критерий Манна-Уитни). Результаты приведены в таблице (табл. 2).

Выявлено, что терапия ЭФЛ приводит к положительной динамике липидного и углеводного обмена: по сравнению с группой контроля повышаются показатели ЛПВП и снижаются — холестерина, ТГ, ЛПНП, КА, HbA1c, общего и прямого билирубина, АСТ, АЛТ.

Все целевые значения показателей липидного обмена у каждого отдельного пациента с сахарным диабетом достигнуть не удалось.

Выявлены отличия в эффективности использования ЭФЛ у больных с исследуемыми нозологиями, ассоциированные с полиморфизмом гена АРОЕ:

- больные, имеющие аллели гена АРОЕ, располагающие к атеросклерозу (Е2, Е4), на фоне приёма ЭФЛ достоверно улучшают показатели общего холестерина, ЛПВП и ЛПНП, КА, ЩФ

• больные только с протективными аллелями (Е3), по отношению к развитию атеросклероза, имели положительную динамику холестерина, ЛПВП, ТГ, ЛПНП, ЛПОНП, КА, мочевины

Во второй исследуемой группе обнаружена ассоциации аллельного варианта ТТ гена *eNOS* с ранним дебютом ИБС по сравнению с аллелями GG и GT (табл. 3). Регрессионный анализ выявил, что наличие полиморфного аллеля Т связано с более ранним развитием ишемической болезни сердца ($b=-2,54$, $p<0,05$).

Анализ средних дозировок периндоприла, необходимых для достаточного гипотензивного эффекта, у пациентов с разными аллельными вариантами гена *AGTR2* выявил, что у пациентов с гомозиготным аллельным вариантом GG дозировки периндоприла

ниже, чем гомозигот по полиморфному варианту AA — в 1,3 раза (GG — $4,6\pm1,9$ мг, AA — $6,2\pm2,0$ мг, $p<0,05$).

Фармакогенетическое исследование *CYP2D6*10* и *CYP2D6*4* у пациентов, принимающие метопролол, позволило обнаружить, что у носителей «медленных» аллельных вариантов гена *CYP2D6*10*, *CYP2D6*4*, в отличие от носителей нормальных аллелей, при приеме сопоставимых доз метопролола, выявляется большее снижение ЧЧС: в 1,6 раза для *CYP2D6*10*, в 1,7 раза для *CYP2D6*4* (табл. 4).

Таким образом, наличие «медленных» аллельных вариантов GA и CT гена *CYP2D6*4* и *CYP2D6*10*, соответственно, требует назначения меньших дозировок метопролола, чем для GG и CC носителей

Таблица 2. Средние значения биохимических показателей у больных сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени: расположенных (APOE 1) и нерасположенных (APOE 2) к атеросклерозу по аллелям APOE

Table 2. The average values of biochemical parameters in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: disposed (APOE 1) and undisposed (APOE 2) to atherosclerosis by the APOE alleles

Показатель/ Parameter	APOE 1, n=21 (M ± m)		APOE 2, n=39 (M ± m)	
	До лечения/ Before treatment	После лечения/ After treatment	До лечения/ Before treatment	После лечения/ After treatment
ОХ/Total cholesterol	6,1±0,2	5,0±0,2	5,9±0,2	5,1±0,2
ТГ/Triglycerides	2,8±0,3	2,5±0,3	2,1±0,2	1,9±0,2
ЛПВП/High density lipoprotein	0,9±0,04	1,2±0,03*	1,0±0,03	1,2±0,03*
ЛПНП/ Low density lipoprotein	3,5±0,2	2,8±0,2*	3,5±0,2	3,1±0,1*
ЛПОНП/ Very low density lipoproteins	1,4 ±0,1	1,4±1,3	1,0±0,07	1,1±0,1
КА/Coefficient of atherogenicity	5,2±0,5	3,8±0,2*	4,6±0,2	3,4±0,2*
HbA1c	8,0±0,4	6,9±0,3*	8,2±0,3	7,2±0,2*
БО/ Total bilirubin	17,6 ±1,8	14,8±1,2	18,7±12	16,5±0,9*
БП/ Direct bilirubin	4,8±0,6	3,4±0,3*	5,0±0,4	3,7±0,2*
АСТ/AST	30,0±3,2	22,2±1,1*	36,0±4,1	28,2±1,9*
АЛТ/ALT	32,7±3,6	21,1±1,4	40,5±5,6	29,9±2,9*
ЩФ/AP (Alkaline phosphatase)	205,1±14,48	192±10,5	219,9±11,0	228,8±8,8
Мочевина/Urea	5,7±0,4	4,6±0,7	5,5±0,2	4,6±0,2*

Примечание: * — $p<0,05$ при сравнении результатов до и после лечения (критерий Уилкоксона)/Note: * — $p<0,05$ when comparing results before and after treatment (Wilcoxon test)

Таблица 3. Возраст развития ИБС: стабильная и нестабильная стенокардии, инфаркт миокарда в зависимости от полиморфизма гена *eNOS*

Table 3. Age of IHD development: stable and unstable angina, myocardial infarction depending on the polymorphism of the *eNOS* gene

Полиморфный вариант гена <i>eNOS</i> / Polymorphic variant of the <i>eNOS</i> gene	Возраст развития ИБС, лет/ Age of development of IHD	Значение t/ t value	p
GG	56,4±0,7*	2,25	0,03
GT	55,8±0,7**	2,46	0,02
TT	47,0±0,8*, **	-	-

Примечание: * — при сравнении GG с TT; ** — при сравнении GT с TT. Статистическая обработка проведена t-критерием Стьюдента/
Note: — * — when comparing GG with TT; ** — when comparing GT with TT. Statistical processing was carried out by Student's t-test

В третьей исследуемой группе установлено, что частота встречаемости полиморфизмов генов меняется в зависимости от стадийности ХСН (табл. 5). В частности, это прослеживается для полиморфизмов генов *AGTR2*: 1675, *CYP1B2*: -344 и *NOS3*: -786. При этом частота встречаемости полиморфизма гена *AGTR2*: 1675 наиболее значительна при 2А стадии (21,3%) по сравнению с 1 стадией ХСН. Выявленные изменения были связаны с изменением частоты гетерозиготы. При сравнении частоты

Таблица 4. Разница ЧСС до назначения метопролола и после его назначения у носителей полиморфизмов *CYP2D6*10*, *CYP2D6*4*
Table 4. The difference in heart rate before and after administration of metoprolol depending on *CYP2D6*10*, *CYP2D6*4*

Ген/ Gen	Аллели/Alleles	Разница ЧСС/ Difference in heart rate, n=113	ЧСС до приема метопролола/ Heart rate before metoprolol administration
<i>CYP2D6*10</i>	Норма гомозигота/ Homozygote — norm (CC)	10,7±0,5*	76,0±1,9
	Гетерозигота/Heterozygote (CT)	16,8±0,7*	78,1±0,9
<i>CYP2D6*4</i>	Норма гомозигота/ Homozygote — norm (GG)	10,6±0,5**	76,1±1,5
	Гетерозигота/Heterozygote (GA)	17,9±0,7**	78,4±0,9

Примечание: *, ** p<0,05. Статистическая обработка проведена t-критерием Стьюдента/Note: — *, ** p<0,05. Student's t-test

Таблица 5. Частота встречаемости полиморфизмов генов в зависимости от стадии ХСН
Table 5. Frequency of occurrence of gene polymorphisms depending on the stage of CHF

Полиморфизмы генов/ Gene polymorphisms	1 стадия/1 stage, n=40 (36,03%)	2А стадия/2A stage, n=47 (42,3%)	2Б стадия/2B stage, n=24 (21,6%)
<i>ADD1</i> : 1378	8 (20%)	11 (23,4%)	7 (29,2%)
- мутация-гомозигота/mutation-homozygote	-	-	1 (4,2%)
- гетерозигота/heterozygote	8 (20%)	11 (23,4%)	6 (25%)
<i>AGT</i> : 704	30 (75%)	39 (82,9%)	20 (83,3%)
- мутация-гомозигота/mutation-homozygote	11 (27,5%)	16 (34,5%)	6 (25%)
- гетерозигота/heterozygote	19 (47,5%)	23 (48,9%)	14 (58,3%)
<i>AGT</i> : 521	11 (27,5%)	12 (25,5%)	9 (37,5%)
- мутация-гомозигота/mutation-homozygote	1 (2,5%)	2 (4,2%)	2 (8,3%)
- гетерозигота/heterozygote	10 (25%)	10 (21,3%)	7 (29,2%)
<i>AGTR1</i> : 1166	13 (32,5%)	15 (31,9%)	8 (33,3%)
- мутация-гомозигота/mutation-homozygote	1 (2,5%)	1 (2,1%)	1 (4,2%)
- гетерозигота/heterozygote	12 (30%)	14 (29,8%)	7 (29,2%)
<i>AGTR2</i> : 1675	15 (37,5%)	24 (51,1%)	11 (45,8%)
- мутация-гомозигота/mutation-homozygote	13 (32,5%)	14 (29,8%)	7 (29,2%)
- гетерозигота/heterozygote	2 (5%)	10 (21,3%)*	9 (37,5%)**
<i>CYP1B2</i> : -344	27 (67,5%)	37 (78,7%)	19 (79,2%)
- мутация-гомозигота/mutation-homozygote	13 (32,5%)	12 (25,5%)	4 (16,7%)
- гетерозигота/heterozygote	14 (35%)	25 (53,2%)	15 (62,5%)**
<i>GNB3</i> : 825	19 (47,5%)	23 (48,9%)	12 (50%)
- мутация-гомозигота/mutation-homozygote	4 (10%)	4 (8,5%)	-
- гетерозигота/heterozygote	15 (37,5%)	19 (40,4%)	12 (50%)
<i>NOS3</i> : -786	33 (82,5%)	39 (82,9%)	23 (95,8%)
- мутация-гомозигота/mutation-homozygote	13 (32,5%)	23 (48,9%)	8 (33,3%)
- гетерозигота/heterozygote	20 (50%)	16 (34%)	15 (62,5%)#
<i>NOS3</i> : 894	18 (45%)	19 (40,4%)	9 (37,5%)
- мутация-гомозигота/mutation-homozygote	4 (10%)	4 (8,5%)	1 (4,2%)
- гетерозигота/heterozygote	14 (35%)	15 (31,9%)	8 (33,3%)

Примечание: * — p<0,05 при сравнении 1 и 2А стадий ХСН, ** - p<0,05 при сравнении 1 и 2Б стадий ХСН, # — p<0,05 при сравнении 2А и 2Б стадий ХСН/
Note: * — p<0.05 when comparing CHF 1 and 2A, ** — p<0.05 when comparing CHF 1 and 2B, # — p<0.05 when comparing 2A and 2B of CHF stage

встречаемости полиморфизмов генов при 1 и 2Б стадии, результаты исследования показали высокую частоту полиморфизмов генов *AGTR2*: 1675 (37,5%) и *CYP1B2*: -344 (62,5%) при тяжелой стадии ХСН. Можно предположить, что данные полиморфизмы генов отвечают за более неблагоприятное течение ХСН. Кроме того, при 2Б стадии увеличивается частота полиморфизмов генов *AGTR2*: 1675 на 16,2% и *NOS3*: -786 на 28,5% по сравнению со 2А стадией ХСН ($p < 0,05$).

Таким образом, с нарастанием тяжести ХСН частота встречаемости полиморфизмов генов повышается и достигает максимальных значений при 2Б стадии. Это касается, прежде всего, полиморфизма гена *NOS3*: -786, который достоверно чаще встречался при более тяжелых проявлениях ХСН.

Также была изучена ассоциация полиморфизмов с благоприятным течением ХСН: отсутствие нарастания симптомов и признаков ХСН в течение 1 года, отсутствие госпитализации в течение 1 года; и неблагоприятным вариантом: прогрессирование ХСН, увеличение стадии или функционального класса (ФК) ХСН в течение 1 года, наличие госпитализации в течение 1 года.

Наличие госпитализации было ассоциировано с повышением частоты встречаемости полиморфизма гена *AGTR2*: 1675 в виде сочетания мутации-гомозиготы и гетерозиготы на 32,2%, а отдельно для гетерозиготы на 31,1% ($p < 0,05$). Аналогичная направленность прослеживалась со стороны гетерозиготы полиморфизма гена *GNB3*: 825 на 26,9%.

Выявлены закономерности между показателями внутрисердечной гемодинамики и полиморфизмами генов. При неблагоприятных показателях ЭхоКГ наиболее часто отмечались полиморфизмы генов *AGT*: 704, *NOS3*: -786 и *GNB3*: 825. Данные полиморфизмы генов были связаны со сниженной ФВ ЛЖ (<50%), увеличением КДР (>57мм) и КСР (КСР>44 мм) сердца, ТЗС ЛЖ (>12 мм) и ТМЖП (>12 мм). Статистически значимые данные были получены при ФВ ЛЖ и ТМЖП. Сниженная ФВ ЛЖ была ассоциирована с полиморфизмами генов *AGT*: 704 и *GNB3*: 825, повышение ТМЖП — с полиморфизмами генов *ADD1*: 1378 и *AGT*: 521 ($p < 0,05$). При увеличении размеров ЛП (>40 мм) отмечалась тенденция к увеличению частоты полиморфизма гена *AGT*: 521 на 16%.

В четвертой исследуемой группе: все пациенты исследования были разделены на две подгруппы: носители «дикого» (ТТ) варианта генотипа аллельного гена *SLCO1B1**5 — группа ТТ, и обладатели С аллели, ассоциированной с риском развития статин-индуцированной миопатии, в генотипе — группа ТС. Анализ показателей безопасности применения атор-

вастатина у выделенных по генетическому признаку групп, который включал биохимические показатели (КФК, АЛТ, АСТ), значения кистевой динамометрии, достоверных отличий не выявил.

При оценки маркеров плеiotропных эффектов статинов у групп ТТ и ТС среднее значение маркера воспалительной реакции — интерлейкина 6 были значительно выше в группе ТТ, отличия по данному показателю были достоверны между группами ($4,85 \pm 1,45$ пг/мл и $1,67 \pm 0,26$ пг/мл, соответственно, $p < 0,05$).

Более низкий уровень интерлейкина 6 говорит о более выраженном противовоспалительном (плеiotропном) эффекте аторвастатина. Проведена оценка корреляционной зависимости с использованием критерия Спирмана, установлена статистически достоверная прямая связь между уровнем интерлейкина 6 и наличием С аллели в генотипе аллельного гена *SLCO1B1**5 ($r_s = 0,25$; $p < 0,05$). Таким образом, аллель С ассоциируется с дополнительным риском развития статин-индуцированной миопатии, из-за увеличения плазменной концентрации статина по сравнению с обладателем генотипа ТТ.

Обсуждение результатов

В ходе нашей работы удалось выявить ассоциации генов, участвующих в тонусе сосудистой стенки: *eNOS*, *AGT*, *AGTR2* с более тяжелым течением ХСН, с ранним развитием ИБС, с наличием неблагоприятных параметров гемодинамики. Эндотелиальная NO-синтаза вырабатывает оксид азота, который обеспечивает вазодилатацию, торможение экспрессии молекул адгезии и агрегацию тромбоцитов, оказывает антипролиферативное, антиапоптотическое и антитромботическое действие. Гены, участвующие в регуляции РААС, также оказывают большое влияние регуляцию тонуса сосудистой стенки, в том числе с привлечением механизмов увеличения продукции оксида азота [12, 13], пролиферации и апоптоза клеток [14, 15].

Таким образом, экспрессия данных генов оказывает взаимозависимые эффекты, осуществляемые через синтез оксида азота, что, при наличии их полиморфизмов, может значительно изменить как течение и скорость прогрессирования заболевания сердечно-сосудистой системы, так и динамический ответ на фармакотерапию [16].

Безопасность и эффективность применяемых препаратов также имела связь с наличием полиморфизмов генов как участвующих в метаболизме лекарств, так и ответственных за связь препарата с рецептором. Была обнаружена связь носительства «медленных аллелей» *CYP2D6* с более выраженным сниже-

нием ЧСС при приеме метопролола — у носителей «медленных» аллельных вариантов гена *CYP2D6*10*, *CYP2D6*4*, в отличие от носителей нормальных аллелей, при приеме сопоставимых доз метопролола, выявляется большее снижение ЧСС: в 1,6 раза для *CYP2D6*10*, в 1,7 раза для *CYP2D6*4*. Это является важным фактором в прогнозировании фармакодинамического ответа при титровании дозирования липофильного бета-блокатора. Таким образом, персонализированный подход к назначению метопролола при ИБС должен осуществляться с учетом результатов генетического тестирования гена *CYP2D6*. Наличие «медленных» аллельных вариантов GA и CT гена *CYP2D6*4* и *CYP2D6*10*, соответственно, требует назначения меньших доз метопролола, чем для GG и CC носителей.

Полиморфизм *AGTR2*, участвующего в процессах вазодилатации, также может быть ассоциирован с различным эффектом на терапию [17] — более выраженный фармакодинамический ответ у пациентов с гомозиготным аллельным вариантом GG гена *AGTR2*, принимающих периндоприл и дозировки иАПФ, необходимые для достаточного гипотензивного действия, у пациентов с гомозиготным аллельным вариантом GG в 1,3 раза ниже, чем у гомозигот по полиморфному варианту AA.

Выявлены отличия в эффективности использования ЭФЛ у больных с исследуемыми нозологиями, ассоциированные с полиморфизмом гена *APOE*:

- больные, имеющие аллели гена *APOE*, располагающие к атеросклерозу (E2, E4), на фоне приёма ЭФЛ достоверно улучшают показатели общего холестерина, ЛПВП и ЛПНП, КА, ЦФ
- больные только с протективными аллелями (E3), по отношению к развитию атеросклероза, имели положительную динамику холестерина, ЛПВП, ТГ, ЛПНП, ЛПОНП, КА, мочевины

Развитие статин-индуцированных неблагоприятных побочных реакций все чаще связывают с особенностями работы переносчиков органических анионов, кодируемых геном *SLCO1B1* и осуществляющих захват статинов гепатоцитами [18, 19].

Показанием для применения фармакогенетического теста является прогнозирование развития миопатий (в т.ч. и рабдомиолиза) у пациентов, которым планируется применение статинов и персонализированный выбор максимальной дозы статинов. *SLCO1B1*5* (с.521T>C, rs4149056) — аллельный вариант (полиморфный маркер) гена *SLCO1B1* (кодирует полипептид, транспортирующий органические анионы, участвующего в выведении статинов печенью в желчь) [20, 21].

Распределение генотипов по *SLCO1B1*5* в российской популяции по данным многих авторов, при-

мерно, представлено следующим образом: генотип TT — 61%, TC — 32,5%, CC — 6,5% больных [22, 23]. Это говорит о частой встречаемости С-аллели гена *SLCO1B1* в российской популяции, в связи с чем у пациентов следует ожидать высокий риск развития миопатий при приеме статинов.

В результате нашей работы было выявлено, что носительство генотипов по аллельному варианту *SLCO1B1*5* не влияет на маркеры миопатии (КФК, болевой синдром, данные динамометрии) аторвастатина, применяемого в средней суточной дозировке 20,5±5,03 мг. В целом, выявление при фармакогенетическом тестировании варианта генотипа TC и CC аллельного гена *SLCO1B1*5* может быть использовано для прогнозирования более выраженного плейотропного противовоспалительного действия аторвастатина. Данный эффект сохраняется при совместном применении аторвастатина и амиодарона.

Таким образом, персонализированный подход к лечению пациентов с заболеваниями, связанными с нарушением липидного обмена, основанный на генетическом анализе, может позволить назначать более эффективную и безопасную фармакотерапию.

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. National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III. JAMA 2001; 285: 2486-97.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; 3(28): 5-22.
Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the purpose of prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2017; 3(28): 5-22 [in Russian].
3. Daly A.K., Ballestri S., Carruli L. et al. Genetic determinants of susceptibility and severity in nonalcoholic fatty liver disease. Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2011; 5(2): 253 — 263.
4. Тухватуллина Г.В., Спиридонов А.В., Гималетдинова И.А. Лабораторная диагностика нарушений липидного обмена. Вестник современной клинической медицины. 2013; Приложение 1.
Tuhvatullina G.V., Spiridonov A.V., Gimaletdinova I.A. Laboratory diagnosis of lipid metabolism disorders. Herald of modern clinical medicine. 2013; Annex 1 [in Russian].
5. Баздырев Е.Д., Барбараш О.Л. Экология и сердечно-сосудистые заболевания. Экология человека. 2014; 5: 53-59
Bazdyrev E.D., Barbarash O.L. Ecology and cardiovascular diseases. Ecology of man. 2014; 5: 53-59 [in Russian].

6. Карпов Ю.А. Роль статинов в первичной и во вторичной профилактике инсульта. Атмосфера. Новости кардиологии. 2013; 2: 2-9.
Karpov Yu.A. The role of statins in primary and secondary prevention of stroke. Atmosphere. Cardiology news. 2013; 2: 2-9 [in Russian].
7. Соколов А.А., Александрова О.Ю., Кашталап В.В., Барбараш О.Л., Езов М.В. Методические рекомендации по организации медицинской помощи больным с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена в субъектах Российской Федерации (совместный проект Национального общества по изучению атеросклероза и некоммерческого партнерства «Национальный совет экспертов по редким болезням»). Вестник современной клинической медицины. 2017; 1: 83-88.
Sokolov A.A., Alexandrova O.Yu., Kashtalap V.V., Barbarash O.L., Ezhov M.V. Methodical recommendations for the organization of medical care for patients with hereditary atherogenic lipid metabolism disorders in the subjects of the Russian Federation (a joint project of the National Society for the Study of Atherosclerosis and the Noncommercial Partnership «National Council of Experts on Rare Diseases»). Herald of modern clinical medicine. 2017; 1: 83-88 [in Russian].
8. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность. Клиническая медицина. 2012; 10: 4-11.
Vertkin A.L., Rumyantsev M.A., Skotnikov A.S. Comorbidity. Clinical medicine. 2012; 10: 4-11 [in Russian].
9. Колопкова Т.А., Блинова В.В., Скворцов Ю.И., Субботина В.Г. Метаболический синдром — пандемия XXI века. Саратовский научно-медицинский журнал. 2008; 3: 130-134.
Kolopkova T.A., Blinova V.V., Skvortsov Yu.I., Subbotina V.G. Metabolic syndrome is a pandemic of the XXI century. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2008; 3: 130-134 [in Russian].
10. Поровский Я.В., Тетенев Ф.Ф. Коморбидность во врачебной практике. Сибирское медицинское обозрение. 2015; 4(94): 5-10.
Porovskiy Ya.V., Tetenev F.F. Comorbidity in medical practice. Siberian medical review. 2015; 4 (94): 5-10 [in Russian].
11. Кукес В.Г., Сулейманов С.Ш., Сычев Д.А., Кирпичникова Н.В., Гувва Т.Д., Никонов Е.Л., Игнатьев И.В. Фармакогенетические аспекты. Дальневосточный медицинский журнал. 2006; 2: 107-110.
Kukes V.G., Suleimanov S.Sh., Sychev D.A., Kirpichnikova N.V., Gubva T.D., Nikonov E.L., Ignatev I.V. Pharmacogenetic aspects. Far Eastern Medical Journal. 2006; 2: 107-110 [in Russian].
12. Ming-Sheng Zhou, Ivonne H. Schulman, and Leopoldo Raij. Nitric Oxide, Angiotensin II, and Hypertension. Seminars in Nephrology 2004; 4(Pt24): 366-378.
13. Перепеч Н.Б. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в поисках «фармакологического ниши». Consilium Medicum, 2007; 5(9): 36-44.
Perepetch N.B. Angiotensin II receptor antagonists in search of a «pharmacological niche». Consilium Medicum, 2007; 5 (9): 36-44 [in Russian].
14. Yamada T., Horiuchi M., Dzau V.J. Angiotensin II type 2 receptor mediates programmed cell death. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1996; 93(1): 156-160.
15. Gendron L., Payet M.D., Gallo-Payet N. The angiotensin type 2 receptor of angiotensin II and neuronal differentiation: from observations to mechanisms. Journal of Molecular Endocrinology 2003; 31: 359-372.
16. Хохлов А.Л., Поздняков Н.О., Мирошников А.Е., Царева И.Н., Поздняков С.О. Особенности клинического значения полиморфных вариантов генов *eNOS* и *AGTR2* у пациентов с ИБС. Архивъ внутренней медицины. 2016; 3(29): 53-58.
Khokhlov A.L., Pozdnyakov N.O., Miroshnikov A.E., Tsareva I.N., Pozdnyakov S.O. The clinical significance of polymorphic variants of *eNOS* and *AGTR2* genes in patients with ischemic heart disease. Archive of internal medicine. 2016; 3 (29): 53-58 [in Russian].
17. Поздняков Н.О., Хохлов А.А., Мирошников А.Е., Могутова И.С., Комаров Д.П. Значение комплексного подхода с использованием генетического полиморфизма и оценки лекарственного взаимодействия в течение ишемической болезни сердца. Клиническая геронтология. 2015; 11-12: 66-70.
Pozdnyakov N.O., Khokhlov A.A., Miroshnikov A.E., Mogutova I.S., Komarov D.P. The importance of an integrated approach using genetic polymorphism and evaluation of drug interactions during ischemic heart disease. Clinical gerontology. 2015; 11-12: 66-70 [in Russian].
18. Dou Y., Zhu X., Wang Q., Tian X., Cheng J., Zhang E. Meta-Analysis of the *SLCO1B1* c.521T>C Variant Reveals Slight Influence on the Lipid-Lowering Efficacy of Statins. Ann. Lab. Med. 2015 May; 35(3): 329-35.
19. Hou Q., Li S., Li L., Li Y., Sun X., Tian H. Association Between *SLCO1B1* Gene *T521C* Polymorphism and Statin-Related Myopathy Risk: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. Medicine (Baltimore). 2015 Sep; 94(37):e1268.
20. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов (рекомендации для практикующих врачей). Москва. 2011; 25 с.
Sychev D.A. Pharmacogenetic testing: clinical interpretation of the results (recommendations for practicing physicians). Moscow. 2011; 25 p. [in Russian].
21. Apostolopoulou M., Corsini A., Roden M. The role of mitochondria in statin-induced myopathy. Eur. J. Clin. Invest. 2015 Jul; 45(7): 745-54.
22. Сироткина А.М., Хохлов А.Л., Воронина Е.А., Могутов М.С., Дряженкова И.В., Царева И.Н., Лимонова О.А. Распространенность полиморфного маркера гена *SLCO1B1* у пациентов с дислипидемией и системным атеросклерозом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013; апрель: 22.
Sirotkina A.M., Khokhlov A.L., Voronina E.A., Mogutov M.S., Dryazhenkova I.V., Tsareva I.N., Limonova O.A. The prevalence of the polymorphic marker of the *SLCO1B1* gene in patients with dyslipidemia and systemic atherosclerosis. Cardiovascular therapy and prevention. 2013; april: 22 [in Russian].
23. Солодун М.В., Якушин С.С. Особенности гиполипидемической терапии аторвастатином при инфаркте миокарда с позиции персонализированной медицины. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2015; 11(1): 31-35.
Solodun M.V., Yakushin S.S. Features of hypolipidemic therapy atorvastatin in myocardial infarction from the position of personalized medicine. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2015; 11 (1): 31-35 [in Russian].

Я.М. Вахрушев¹, Н.А. Хохлачева*¹, П.С. Михеева²,
Е.В. Сучкова¹

¹ — ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия МЗ РФ, Ижевск, Россия

² — БУЗ УР ГKB № 8 им. И.Б. Однoпoзoвa МЗ УР, Ижевск, Россия

МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ МОТОРНО-ЭВАКУАТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В РАЗВИТИИ ХОЛЕЛИТИАЗА

Ya.M. Vakhrushev¹, N.A. Khokhlacheva*¹, P.S. Mikheeva²,
E.V. Suchkova¹

¹ — Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

² — City Clinical Hospital № 8 name I.B. Odnopozov, Izhevsk, Russia

THE MECHANISMS OF THE DISORDERS OF MOTOR-EVACUATION FUNCTION OF GALL BLADDER AND THEIR IMPORTANCE IN THE DEVELOPMENT OF CHOLELITHIASIS

Резюме

Цель исследования — изучение роли гастрина в нарушении моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря и биохимических свойств желчи при желчекаменной болезни. **Материал и методы.** Обследованы 230 пациентов с патологией билиарной системы. В верификации диагноза, помимо общеклинических данных, использованы результаты ультразвукового исследования гепатобилиарной системы. Для изучения функционального состояния желчного пузыря использованы холецистометрия и динамическая гепатобилисцинтиграфия. При различных вариантах нарушения моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря проведено изучение биохимических свойств желчи (холестерин, желчные кислоты, холато-холестериновый коэффициент), полученной в результате многофракционного дуоденального зондирования. Уровень гастроинтестинального гормона гастрин в периферической крови определялся иммуноферментным методом. **Результаты.** При ультразвуковом исследовании у 78% пациентов обнаружены признаки билиарного сладжа. В 75,4% случаев при микроскопии желчи обнаружены кристаллы холестерина и билирубината кальция. Изучение биохимического состава выявило повышение уровня холестерина, снижение уровня желчных кислот и холато-холестеринового коэффициента в порциях В и С желчи. Нарушения моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря, являющиеся одним из патогенетических факторов холелитиаза, выявлены у 72% обследованных пациентов. У больных уровень гастрин был снижен, причем в большей степени — при дисфункции желчного пузыря по гипокинетическому типу. Методом корреляционного анализа установлена значимая роль гастрин в изменении функционального состояния желчного пузыря и, тем самым, в формировании литогенной желчи. **Заключение.** Исследования показателей моторной функции желчного пузыря и биохимических свойств желчи с одной стороны и уровня гастроинтестинального гормона гастрин с другой позволили показать важную роль гипогастринемии в формировании литогенной желчи путем подавления опорожнения желчного пузыря.

Ключевые слова: желчный пузырь, моторно-эвакуаторная функция, литогенные свойства желчи, холелитиаз, гастрин

Для цитирования: Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А., Михеева П.С., Сучкова Е.В. МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ МОТОРНО-ЭВАКУАТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В РАЗВИТИИ ХОЛЕЛИТИАЗА. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(1): 53-58. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-53-58

Abstract

The aim of the study was to study the role of gastrin in disturbing the motor-evacuator function of the gallbladder and the biochemical properties of bile in cholelithiasis. **Material and methods.** 230 patients with pathology of the biliary system were examined. In verification of the diagnosis,

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

in addition to general clinical data, the results of ultrasound investigation of the hepatobiliary system were used. Cholecystometry and dynamic hepatobiliary scintigraphy were used to study the functional state of the gallbladder. In various variants of the motor-evacuatory function of the gallbladder, a study was made of the biochemical properties of bile (cholesterol, bile acids, cholate-cholesterol coefficient) obtained as a result of multifraction duodenal sounding. The level of the gastrointestinal hormone gastrin in the peripheral blood was determined by the enzyme immunoassay. **Results.** With ultrasound, 78% of the patients in the US are diagnosed with signs of biliary sludge. In 75.4% of cases with microscopy of the same species, crystals of cholesterol and calcium bilirubin were detected. The study of the biochemical composition revealed an increase in cholesterol, a decrease in bile acids and a cholate-cholesterol coefficient in portions B and C of bile. Disturbances of motor-evacuation function of the gallbladder, which are one of the pathogenetic factors of cholelithiasis, were detected in 72% of the patients examined. In patients, the level of gastrin was reduced, and to a greater extent — with gallbladder hypomotorism. The significant role of gastrin in changing the functional state of the gallbladder and, therefore, in the formation of lithogenic bile is established by the method of correlation analysis. **The conclusion.** Investigations of the parameters of the motor function of the HP and the biochemical properties of bile on the one hand and the level of the gastrointestinal hormone gastrin on the other have shown the important role of hypogastrinemia in the formation of lithogenic bile by suppressing the emptying of the HP.

Key words: *gall bladder, motor-evacuator function, lithogenic properties of bile, cholelithiasis, gastrin*

For citation: Vakhruшев Ya.M., Khokhlacheva N.A., Mikhееva P.S., Suchkova E.V. THE MECHANISMS OF THE DISORDERS OF MOTOR-EVACUATION FUNCTION OF GALL BLADDER AND THEIR IMPORTANCE IN THE DEVELOPMENT OF CHOLELITHIASIS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(1): 53-58. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-53-58

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-53-58

ЖКБ — желчекаменная болезнь, ЖП — желчный пузырь, ЖКВ — желчные кислоты порции В желчи, ЖКС — желчные кислоты порции С желчи, ХСВ — холестерин порции В желчи, ХСС — холестерин порции С желчи, ХХКВ — холато-холестериновый коэффициент порции В желчи, ХХКС — холато-холестериновый коэффициент порции С желчи

Введение

Одной из актуальнейших проблем клинической медицины является желчекаменная болезнь (ЖКБ) [1, 2, 3, 5, 6], имеющая высокую и год от года возрастающую распространенность, выраженное негативное влияние на социальную активность и качество жизни. По данным статистики, в последние десятилетия увеличение заболеваемости ЖКБ является устойчивым трендом, если сегодня она зарегистрирована более чем у 10% населения [2, 3, 6, 7], то, при сохранении современных темпов роста заболеваемости, к 2050 году ЖКБ будет страдать 20% населения планеты [8].

Формирование конкрементов в желчном пузыре (ЖП) — длительный многостадийный процесс. До настоящего времени ведутся дискуссии о патогенетических факторах холелитиаза. Необходимым условием желчного камнеобразования, помимо формирования литогенной желчи [9, 10], является нарушение двигательной функции ЖП [11, 12]. Исследованиями в эксперименте на животных показана причастность гастроинтестинальных гормонов к процессам желчеобразования и желчевыделения [13]. Однако механизмы изменений метаболизма желчи и сократительной способности ЖП изучены недостаточно.

Цель исследования

Изучить роль гастрина в нарушении моторно-эвакуаторной функции ЖП и биохимических свойств желчи при ЖКБ.

Материал и методы

Обследовано 230 пациентов с I стадией ЖКБ (классификация ЦНИИГ, 2004) [4], развившейся на фоне гепатобилиарной патологии (функциональные расстройства желчевыводящей системы, хронический некалькулезный холецистит, стеатогепатиты и стеатогепатозы алиментарной этиологии). Средний возраст пациентов составил 47 ± 6 лет, среди них было 113 мужчин и 117 женщин. Обследование больных осуществлялось при обязательном подписании ими информированного добровольного согласия согласно приказа № 390н Минздравсоцразвития РФ от 23 апреля 2012 г (зарегистрирован Минюстом РФ 5 мая 2012 г. под № 24082). Данное исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия. Объем обследования был обоснован статистически по частоте выборки с применением формулы Л. Закса.

В верификации диагноза, наряду с анамнестическими и общеклиническими данными, учитывались результаты ультразвукового исследования (УЗИ) гепатобилиарной системы на аппарате S-DH-500 (с использованием двух стандартных датчиков (линейного и конвексивного) с частотой 3,5 МГц). Для оценки функционального состояния ЖП использованы данные холецистометрии и динамической гепатобилисцинтиграфии (ДГБСГ). Холецистометрия осуществлялась по общепринятой методике, заключающейся в измерении при УЗИ объема ЖП до и после желчегонного завтрака с 10-минутным интервалом (в течение 1,5 часов). В качестве желчегонного завтрака использовали 2 сырых яичных желтка.

Объем ЖП рассчитывали по формуле $V = 3,14 \cdot d \cdot H$, где d — поперечник ЖП; H — длинник ЖП. При этом оценивали следующие параметры: исходный объем ЖП; длительность фазы сокращения ЖП; степень максимального сокращения его от исходного уровня; скорость опорожнения ЖП (отношение максимального сокращения к длительности фазы сокращения). ДГБСГ выполнялась на гамма-камере MB-9200 с процессором Super Segams после внутривенного введения гепатотропного радиофармпрепарата (РФП) Бромезида-Тс99 общей активностью 185-370 МБк, с использованием желчегонной стимуляции, состоящей из 2 сырых яичных желтков. При анализе гепатограмм оценивалась депонирующая функция ЖП по времени максимального накопления РФП в ЖП (T_{max} ЖП), моторно-эвакуаторная функция желчного пузыря по времени полувыведения РФП из ЖП ($T_{1/2}$ ЖП) и латентному времени желчегонного завтрака.

Проведено микроскопическое и биохимическое исследование желчи, полученной при многофракционном дуоденальном зондировании. В порциях «В» и «С» желчи определялась суммарная концентрация желчных кислот (ЖКВ, ЖКС) и холестерина (ХСВ, ХСС) [14], вычислялся холато-холестериновый коэффициент (ХХКВ, ХХКС), являющийся индексом литогенности желчи. В периферической крови исследовали уровень гастроинтестинального гормона гастрин методом двухстадийного (сэндвич) иммуноферментного анализа.

В контрольную группу вошли 30 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 25 лет.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием стандартного пакета в редакторе Microsoft Office Excel версии 2010. Данные представленные в виде средних величин (M) с определением их ошибок ($\pm m$) сравнивали методом корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции (r) по формуле Пирсона. Достоверность оценивалась по критерию Стьюдента при нормальном распределении выборки.

Таблица 1. Данные исследования моторики желчного пузыря при различных функциональных расстройствах

Table 1. Data of the study motility of the gallbladder with various functional disorders

Показатель/ Parameter	Контроль/ control (n =30)	1 подгруппа/ 1 subgroup (n =89)	2 подгруппа/ 2 subgroup (n =66)	3 подгруппа/ 3 subgroup (n =75)
Длительность фазы сокращения, мин/ The duration of the phases of reduction, min.	45,64±4,2	52,41±4,4 *	46,62±3,4 *	39,25±2,5 *
Степень максимального сокращения, % / The degree of maximum contraction, %	46,43±3,8	29,24±2,7 *	47,01±5,8 *	63,63±6,2 *
Скорость опорожнения ЖП, %/мин/ The rate of emptying of the gallbladder, %/min	1,02±0,4	0,85±0,04 *	1,03±0,09 *	1,87±0,2 *
Исходный объем ЖП, см³ / The initial volume of the gallbladder, cm³	16,75±1,8	17,1±2,0*	16,85±2,4*	16,23±2,1*

Примечание: * — P < 0,05 по сравнению с контролем/Note: * compared with the control

Результаты и обсуждение

Абдоминальные боли беспокоили всех пациентов, в 84% случаев боль локализовалась в правом подреберье, в 16% — в эпигастрии. Постоянная, тупая, усиливающаяся после еды (главным образом, после жирной пищи) боль, сопровождающаяся чувством давления, распираания, с иррадиацией в спину, под правую лопатку, в правое плечо наблюдалась у 68% пациентов, 32% пациентов отмечали боль кратковременную, коликоподобную, возникающую при погрешностях в диете. Кроме того, у 76% пациентов при сборе анамнеза выявлены симптомы билиарной диспепсии, среди которых преобладали отрыжка, тошнота, горечь во рту.

При объективном обследовании 78% больных были повышеного питания, у 56% пациентов выявлялась обложенность языка желтым или серо-желтым налетом, отпечатки зубов по краям, у 83% — определялась пальпаторная болезненность с локализацией в правом подреберье и положительные желчно-пузырные симптомы. При УЗИ уплотнение и утолщение стенки ЖП наблюдалось у 62% пациентов, деформация ЖП — у 30% пациентов, наличие билиарного сладжа (микролиты, замазкообразная желчь) — у 78% пациентов.

На основании результатов холецистометрии пациенты были разделены на три подгруппы: 1-я — с дисфункцией ЖП по гипокинетическому типу, 2-я — с нормальной сократительной активностью ЖП, 3-я с — с дисфункцией ЖП по гиперкинетическому типу. Подгруппы были уравновешены по полу и возрасту. В 1-ю подгруппу вошли 49 женщин и 40 мужчин, средний возраст составил 51±2 лет, во 2-ю подгруппу — 36 женщин и 39 мужчин, средний возраст составил 44±4 лет, в 3-ю подгруппу — 32 женщины и 34 мужчины, средний возраст составил 49±4 лет. Судя по данным табл.1, достоверных различий между исходным объемом ЖП при различных вариантах моторики не отмечено.

Как показано на рис. 1, у больных с дисфункцией ЖП по гиперкинетическому типу после пробного завтрака увеличивается скорость опорожнения ЖП,

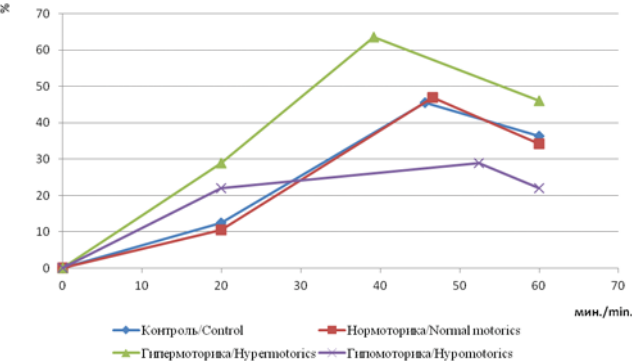


Рисунок 1. Показатели сократительной функции ЖП после использования пробного завтрака
Figure 1. The parameters of the contractile function of the LR after using the trial breakfast

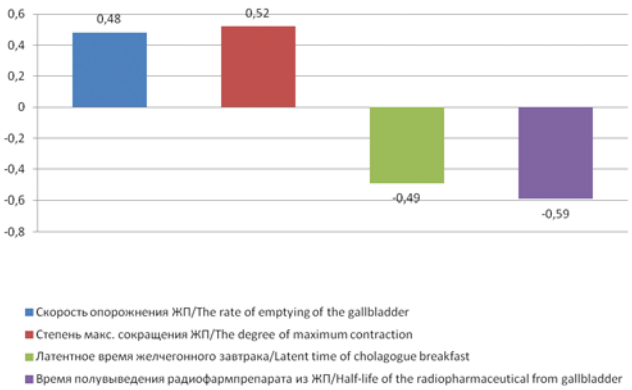


Рисунок 2. Данные корреляционного анализа между уровнем гастрина и показателями функционального состояния ЖП.
Figure 2. The data of correlation analysis between the level of gastrin and indicators of the functional state of the gallbladder.

Таблица 2. Корреляционный анализ показателей моторно-эвакуаторной функции ЖП при различных методах их исследования
Table 2. Correlation analysis of indicators of the motor-evacuator function of the HP in various methods of their investigation

Показатель/ Parameter	Время полувыведения РФП из ЖП на ДГБСГ/ Half-life of radiopharmaceutical from gallbladder on dynamic hepatobiliary scintigraphy	Латентное время желчного завтрака на ДГБСГ/ Latent time of chologogue breakfast on dynamic hepatobiliary scintigraphy
Длительность фазы сокращения на холецистометрии/ Duration of the contraction phase on cholecystometry	r=0,49	r=0,36
Скорость опорожнения ЖП на холецистометрии/ The rate of emptying of the gallbladder on cholecystometry	r=-0,70	r=-0,60

Таблица 3. Базальный уровень гастрина крови при различных функциональных расстройствах ЖП
Table 3. Basal levels of blood gastrin in different functional disorders of the gallbladder

Показатель/ Parameter	Контроль/ control (n=30)	1 подгруппа/ 1 subgroup (n=89)	2 подгруппа/ 2 subgroup (n=66)	3 подгруппа/ 3 subgroup (n=75)
Гастрин (пг/мл)/Gastrin (pg/ml)	66,14±3,32	24,45±2,91*	27,06±3,02*	28,44±2,13*

Примечание: * — P < 0,05 по сравнению с контролем/Note: compared with the control

причем не только за счет увеличения степени максимального сокращения, но и за счет уменьшения длительности фазы сокращения. При дисфункции ЖП по гипокинетическому типу уменьшение скорости опорожнения его было связано снижением степени максимального сокращения и увеличением длительности фазы сокращения.

Односторонние изменения показателей двигательной активности ЖП по данным холецистометрии и ДГБСГ (табл. 2) убеждают в их информативности и равноценности в ранней диагностике ЖКБ.

Базальный уровень гастрина у обследованных пациентов был снижен (табл. 3), причем в большей степени — при дисфункции ЖП по гипокинетическому типу. На сегодня существуют противоречивые данные об участии гастрина в процессах холереза и холекинеза. Доказано, что в мышечной стенке ЖП содержатся рецепторы гастрина. Гастрин оказывает стимулирующее действие на сокращение ЖП и расслабляющее действие — на сфинктер Одди, вызывая понижение давления в системе желчевыводящих путей [15]. Одни авторы доказывают усиление гастринном дуоденальной инкреции холецистокинина [16], оказывающего стимулирующее влияние на сократительную способность ЖП. Другие отмечают улучшение печеночного кровотока под влиянием гастрина, следствием чего являются положительные сдвиги со стороны метаболических процессов в печени и усиление холереза [17].

Результаты проведенного корреляционного анализа (рис. 2) свидетельствующие о существовании зависимости между уровнем гастрина и функциональным состоянием ЖП, являются доказательством того, что гипогастринемия приводит к уменьшению скорости

Таблица 4. Биохимические показатели желчи при различных нарушениях моторики ЖП
Table 4. Biochemical parameters of bile in various motility disorders of the gallbladder

Показатель/ Parameter	Контроль/ control (n =30)	1 подгруппа/ 1 subgroup (n =89)	2 подгруппа/ 2 subgroup (n =66)	3 подгруппа/ 3 subgroup (n =75)
ХС (ммоль/л)/Cholesterol (mmol/l)				
Порция «В» / Portion «B»	7,53±2,14	30,14±4,9*	19,91±4,6*	26,73±3,8*
Порция «С» / Portion «C»	3,45±0,9	21,28±3,6*	10,78±2,1	15,84±3,4*
ЖК (ммоль/л)/Bile acids (mmol/l)				
Порция «В» / Portion «B»	53,52±5,4	24,25±4,4	49,14±4,8*	37,24±3,1*
Порция «С» / Portion «C»	19,14±2,7	14,76±2,5*	17,37±1,4*	18,44±2,7*
ХХК (ед)/cholate-cholesterol ratio (UOM)				
Порция «В» / Portion «B»	9,53±1,1	0,84±0,04*	2,46±0,6	1,33±0,09
Порция «С» / Portion «C»	6,37±1,7	0,69±0,01*	1,61±0,4*	1,16±0,09*

Примечание: * — P < 0,05 по сравнению с контролем/Note: compared with the control

Таблица 5. Данные корреляционного анализа между уровнем гастрина и показателями биохимических исследований желчи
Table 5. The data of correlation analysis between the level of gastrin and biochemical properties of bile

Показатель/ Parameter	ХСв / Cholesterol B	ХСс / Cholesterol C	ЖКв / Bile acids B	ЖКс / Bile acids C	ХХКв / cholate-cho- lesterol ratio B	ХХКс / cholate-cho- lesterol ratio C
Гастрин /Gastrin	r=-0,31	r=-0,31	r=0,47	r=0,35	r=0,38	r=0,31

опорожнения ЖП, степени максимального сокращения ЖП при холецистометрии, а также к увеличению времени полувыведения РФП из ЖП и латентного времени желчегонного завтрака при ДГБСГ.

У 75,4% пациентов при микроскопии желчи найдены кристаллы холестерина и билирубината кальция, характерные для первой, докаменной стадии ЖКБ. Оценка биохимического состава желчи проводилась в зависимости от вида моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря. Как показывают данные табл. 4, у обследуемых больных в желчи содержание ХС, в сравнении с контролем, было повышено как в порции «В», так и в порции «С». Напротив, уровень ЖК, в сравнении с контролем, был снижен и в порции «В», и в порции «С». Выявлено значительное снижение ХХК в обеих порциях желчи в сравнении с контрольной группой. Наибольшая степень литогенности желчи наблюдалась при дисфункциях ЖП по гипокинетическому типу.

По данным таблицы 5, изменения биохимического состава желчи находятся в прямой зависимости от уровня гастрина. При пониженном уровне гастрина наблюдается увеличение содержания ХС и уменьшение ЖК в порциях «В» и «С» желчи. Выявлена положительная корреляция между уровнем гастрина и ХХК, то есть при снижении содержания гастрина уменьшается ХХК.

Таким образом, гипогастринемия, коррелирующая с нарушением функционального состояния ЖП и измененным биохимическим составом желчи, указывает на существенную роль гастрина в желчном камнеобразовании.

Заключение

У 72% пациентов с заболеваниями гепатобилиарной системы выявляются нарушения моторно-эвакуаторной функции ЖП. Дисфункция ЖП по гипокинетическому типу, является прогностически более неблагоприятной в отношении возможного желчного камнеобразования. Исследования показателей моторной функции ЖП и биохимических свойств желчи с одной стороны и уровня гастроинтестинального гормона гастрина с другой позволили показать важную роль гипогастринемии в формировании литогенной желчи путем подавления опорожнения ЖП.

Конфликт интересов/Conflictum of interest
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.

Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А., Горбунов А.Ю. Желчнокаменная болезнь (эпидемиология, ранняя диагностика, диспансеризация). Ижевск: Типография УДГУ, 2014; 132 с.
Vakhrushev Ya.M., Khokhlacheva N.A, Gorbunov A.Yu. Gallstone disease (epidemiology, early diagnosis, clinical examination). Izhevsk: Printing house of UdSU, 2014; 132 p. [in Russian].

2.

Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А. Опыт консервативного лечения пациентов с желчнокаменной болезнью. Ижевск: Типография УДГУ, 2011; 144с.
Vakhrushev Ya.M., Khokhacheva N.A. Experience in conservative treatment of patients with cholelithiasis. Izhevsk: Printing house of UdSU, 2011; 144p. [in Russian].

3.

Acalovshi M. Cholesterol gallstones: from epidemiology to preventive. Postgrad. Med. J. 2007; 77: 221-229.

4. Ильченко А.А. Классификация желчнокаменной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2002; 1: 131. Ilchenko A.A Classification of cholelithiasis . Experimental and clinical gastroenterology. 2002; 1: 131 [in Russian].
5. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. Руководство для врачей. Москва: МИА, 2011; 880 с. Ilchenko A.A. Diseases of the gallbladder and biliary tract. A guide for doctors. Moscow: MIA, 2011; 880 p. [in Russian].
6. Лукашевич А.П. Прогнозирование развития желчнокаменной болезни у пациентов с патологией гепатобилиарной системы. Практическая медицина. 2015; 7(92): 115-119. Lukashovich A.P. Predicting the development of cholelithiasis in patients with pathology of the hepatobiliary system. Practical medicine. 2015; 7 (92): 115-119 [in Russian].
7. Marshall, H. U. Gallstone disease . J. Int. Med. 2007; 261: 529-542.
8. Григорьева И.Н. Новый взгляд на ЖКБ. Сибирский вестник гастроэнтерологии и гепатологии. 2006; 20: 26-27. Grigoryeva I.N. A new look at the Cholelithias. Siberian Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2006; 20: 26-27 [in Russian].
9. Максимов В.А., Чернышев А.Л., Тарасов К.М., Неронов В.А. Билиарная недостаточность. Москва: Адамант, 2008; 232 с. Maksimov VA, Chernyshev A.L., Tarasov K.M., Neronov V.A. Biliary insufficiency. Moscow: Adamant, 2008; 232 p. [in Russian].
10. Хохлачева Н.А., Сучкова Е.В., Вахрушев Я.М. Пути повышения эффективности диспансеризации больных ранней стадией желчнокаменной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013; 4: 15-20. Khokhlacheva N.A., Suchkova E.V., Vakhrushev Ya.M. Ways to improve the effectiveness of clinical examination of patients with early stage of cholelithiasis. Experimental and clinical gastroenterology. 2013; 4: 15-20 [in Russian].
11. Degen L. Role of free fatty acids in regulating gastric emptying and gallbladder contraction. Digestion. 2006; 74 (3-4): 131-139.
12. Xu D. Control of gallbladder contractions by cholecystokinin through cholecystokinin-A receptors on gallbladder interstitial cells of Cajal. World J. Gastroenterol. 2008; 14 (18): 2882-2887.
13. Вахрушев Я.М., Трусов В.В., Виноградов Н.А. Печень и гормоны. Ижевск, 1992: 112 с. Vakhrushev Ya.M., Trusov V.V., Vinogradov N.A. Liver and hormones. Izhevsk, 1992: 112 p. [in Russian].
14. Мирошниченко В.П., Громашевская Л.Л., Касаткина М.Г., Козачек Г.А. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи. Лаб. дело. 1978; 3: 149-153. Miroshnichenko V.P., Gromashevskaya L.L., Kasatkina M.G., Kozachek G.A. Determination of the content of bile acids and cholesterol in bile. Lab. Business. 1978; 3: 149-153 [in Russian].
15. Уголев А.М., Радбиль О.С. Гормоны пищеварительной системы. Москва, 1995: 200 с. Ugolev A.M., Radbil O.S. Hormones of the digestive system. .Moscow, 1995: 200 p. [in Russian].
16. Fischler B. Cholestatic liver disease in adults may be due to an inherited defect in bile acid biosynthesis. J. Intern. Med. 2007; 262: 254-262.
17. Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей. Москва: Атмосфера, 2006; 415 с. Ivanchenkova R.A. Chronic diseases of bile ducts. Moscow: Atmosphere, 2006; 415 p. [in Russian].

A

Статья получена/Article received 30.10.2017 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
15.12.2017 г.

ГЕПАТИТ С КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ЖЕЛЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Введение: желчекаменная болезнь и ее осложнения в настоящее время является самым частым заболеванием гепатобилиарного тракта. Результаты нескольких эпидемиологических исследований позволяют предположить что у пациентов с вирусным гепатитом С риск развития желчекаменной болезни выше чем в популяции в целом. Однако однозначных результатов получено не было. Данный метанализ направлен на аккумуляцию результатов различных исследований.

Методы: использовались базы данных MEDLINE и EMBASE, период исследования — май 2016 года. Были использованы исследования, в которых оценивались относительный риск, отношение шансов и отношение рисков развития желчекаменной болезни у пациентов с вирусным гепатитом С и здоровых. Оценивались объединенное отношение шансов и 95% доверительный интервал.

Результаты: критериям мета-анализа соответствовали 11 исследований. Объединенное отношение шансов развития желчекаменной болезни у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С по сравнению со здоровыми составило 1,83 (95% ДИ, 1,35-2,48, $I^2=89\%$). Анализ по подгруппам продемонстрировал высокий риск как для женщин (объединенное отношение шансов 3,00, 95% ДИ, 2,16-4,17), так и для мужчин (объединенное отношение шансов 2,07, 95% ДИ, 1,14-3,76).

Закключение: результаты мета-анализа демонстрируют, что в популяции пациентов с вирусным гепатитом С риск развития желчекаменной болезни значительно выше, чем в целом в популяции.

Wijarnpreecha K., Thongprayoon C., Panjawatanan P., Lekuthai N., Ungprasert P.
Hepatitis C virus infection and risk of gallstones: A meta-analysis.
J. Evid. Based. Med. 2017 Nov; 10(4): 263-270. doi: 10.1111/jebm.12277.

Ю.В. Никищенкова*¹, В.С. Никифоров²¹ — СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», Санкт-Петербург, Россия² — ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

ВЛИЯНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ТЕРАПИИ НА ДИСФУНКЦИЮ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Iu.V. Nikishchenkova*¹, V.S. Nikiforov²¹ — Hospital for Veterans of Wars, Saint Petersburg, Russia² — North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

THE INFLUENCE OF ADHERENCE TO TREATMENT ON MYOCARDIAL DYSFUNCTION IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND HEART FAILURE

Резюме

Целью исследования было изучение влияния приверженности терапии на дисфункцию миокарда у лиц пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью. **Материал и методы.** В исследование были включены 86 больных ишемической болезнью сердца старших возрастных групп, поступивших на стационарное лечение в связи с прогрессированием хронической сердечной недостаточности: 21 пациент — от 65 до 74 лет, 65 пациентов — от 75 до 89 лет. Обследование пациентов включало стандартное клиническое исследование, эхокардиографию с оценкой глобальной продольной деформации миокарда, а также тест Мориски-Грина. **Результаты.** Установлено, что в группе лиц старческого возраста имеют место более низкая приверженность к лечению и более выраженные структурно-функциональные изменения миокарда. Выявлены корреляционные связи суммарного балла теста Мориски-Грина с конечно-диастолическим объемом левого желудочка ($r=-0,33$; $p<0,05$), с показателем E/e' ($r=-0,37$; $p<0,05$), с ГПД ($r=0,53$). **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о более низкой приверженности лиц старческого возраста к терапии ИБС и ХСН, по сравнению с лицами пожилого возраста. Низкая приверженность к проводимой терапии, наряду с постинфарктным кардиосклерозом, по-видимому, может рассматриваться в качестве одного из факторов, способствующих прогрессированию дисфункции миокарда.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, приверженность терапии, пожилой и старческий возраст, дисфункция левого желудочка, эхокардиография, глобальная продольная деформация миокарда

Для цитирования: Никищенкова Ю.В., Никифоров В.С. ВЛИЯНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ТЕРАПИИ НА ДИСФУНКЦИЮ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(1): 59-64. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-59-64

Abstract

The aim of the study was to study the influence of adherence to treatment on myocardial dysfunction in elderly and senile patients with ischemic heart disease (IHD) and chronic heart failure (CHF). **Material and methods.** The study included 86 patients with ischemic heart disease (CHD) of older age groups admitted to hospital treatment because of the progression of CHF: 21 patients — 65 to 74 years, 65 patients — 75 to 89 years. A standard

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

clinical study, echocardiography with global longitudinal strain assessment (GLS), and a Morisky-Green test were performed. **Results.** It is established that in the group of persons of senile age there is a lower adherence to treatment and more pronounced structural and functional changes in the myocardium. The following correlations were revealed: total score of the Morisky-Green test with the left ventricular end-diastolic volume ($r = -0.33$, $p < 0.05$), with the E/e' ($r = -0.37$, $p < 0.05$), with GLS ($r = 0.53$). **Conclusion.** The findings indicate a lower adherence of the senile patients on treatment of IHD and CHF in comparison with the elderly. Low adherence to therapy, as well as postinfarction cardiosclerosis, can apparently be considered as one of the factors contributing to the progression of myocardial dysfunction.

Key words: ischemic heart disease, heart failure, adherence to treatment, elderly and senile age, left ventricular dysfunction, echocardiography, global longitudinal strain of the myocardium

For citation: Nikishchenkova Iu.V., Nikiforov V.S. THE INFLUENCE OF ADHERENCE TO TREATMENT ON MYOCARDIAL DYSFUNCTION IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND HEART FAILURE. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(1): 59-64. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-59-64

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-59-64

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИНЛС — индекс нарушения локальной сократимости, ГПД — глобальная продольная деформация миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из наиболее распространенных заболеваний и ведущей причиной смертности пациентов пожилого и старческого возраста [3, 4]. В последние годы большое значение уделяется соблюдению пациентами врачебных рекомендаций, от которого во многом зависит успех лечения хронических заболеваний [1, 10]. Приверженностью терапии называют степень соответствия поведения пациента (прием препарата, изменения стиля жизни и/или соблюдение диеты) рекомендациям медицинского специалиста [12]. Критерием приверженности считают прием, по крайней мере, 80% доз назначенных препаратов [8]. Наиболее доступным в клинической практике методом оценки приверженности к лечению является применение опросников [7, 11, 13]. В ряде исследований продемонстрировано снижение приверженности терапии у лиц старших возрастных групп [2, 7, 8, 9]. В этой связи представляется важной оценка влияния приверженности у этой категории пациентов с ХСН на структурно-функциональные изменений миокарда.

Целью данного исследования являлось изучение влияния приверженности к выполнению медицинских рекомендаций на дисфункцию миокарда у лиц пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 86 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) старших возрастных групп, поступивших на стационарное лечение в связи с прогрессированием ХСН. Средний возраст исследуемой группы составил $83,2 \pm 10,6$ года (от 65

до 89 лет), из них 53 женщины (61,7%) и 33 (38,3%) мужчины.

Обследование больных осуществлялось при обязательном подписании ими информированного добровольного согласия согласно приказа № 390н Минздравсоцразвития РФ от 23 апреля 2012 г (зарегистрирован Минюстом РФ 5 мая 2012 г. под № 24082). Данное исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России.

Согласно определению ВОЗ возраст человека 65-74 лет называется пожилым, 75-89 — старческим. В соответствии с этой классификацией, пациенты были разделены на две возрастные группы: 1-я — от 65 до 74 лет (24,4%), 2-я — от 75 до 89 лет (75,6%). Клиническая характеристика обследованных групп представлена в таблице 1.

Как видно из представленных данных, 84,8% обследованных пациентов страдали стенокардией III функционального класса, у 62,7% имел место в анамнезе постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), хроническая сердечная недостаточность у 75 (87,2%) пациентов соответствовала III ФК по NYHA. Сопутствующая патология была наиболее часто представлена артериальной гипертензией (95,3%), сахарным диабетом 2 типа (44,1%), заболеваниями почек (26,7%), хроническими обструктивными заболеваниями легких (45,3%). Атеросклероз множественной локализации был выявлен у 52,3% пациентов, ОНМК в анамнезе отмечались у 31 пациента (36%). Общая длительность анамнеза ИБС составила $16,8 \pm 14,69$ лет, курение, как фактор риска, больше отмечалось в 1-й группе пациентов (от 65 до 74 лет). Во второй возрастной группе отмечалось большее число лиц с инфарктом миокарда в анамнезе, увеличение доли пациентов с сопутствующей патологией и наличием поражений в других сосудистых бассейнах.

Таблица 1. Клинико-anamnestические данные пациентов в возрастных группах
Table 1. Clinical and anamnestic data of patients in age groups

Показатели/ Parameters	1 группа (65-74 лет)/ 1 Group (65-74 years), n= 21 (24,4%)		2 группа (75-89 лет)/ 2 Group (75-89 years), n= 65 (75,6%)		Всего (65-89 лет)/ Total (65-89 years), n = 86	
Средний возраст/Average age	69,5±1,8		82,04±2,6		83,2±10,6	
Длительность ИБС/Duration of IHD	11,4±1,6		17,6±2,8		16,8 ±14,69	
Стенокардия III ФК/Angina pectoris III FC	14	66,7%	59	86%	73	84,8%
Инфаркт миокарда в анамнезе/ Myocardial infarction in anamnesis	7	33,3%	47	72,3%	54	62,7%
ХСН IIIФК/ CHF IIIF	14	66,7%	61	93,8%	75	87,2%
Артериальная гипертензия/ Arterial hypertension	19	90,5%	63	96,9%	82	95,3%
Сахарный диабет 2 типа/ Diabetes mellitus type 2	6	28,6%	32	49,2%	38	44,1%
ХОБЛ/ COPD	10	47,6%	29	44,6%	39	45,3%
Заболевания почек/Kidney Diseases	8	38,1%	15	23,1%	23	26,7%
ОНМК в анамнезе/Acute disorders of cerebral circulation in the anamnesis	7	33,3%	24	36,9%	31	36,0%
Атеросклероз множественной локализации/ Atherosclerosis multiple localization	10	47,6%	35	53,8%	45	52,3%
Курение/Smoking	12	57,1%	10	15,4%	22	25,6%

Основными критериями исключения из исследования были: наличие острого коронарного синдрома в течение предшествующего месяца, тяжелое нарушение глобальной сократимости (ФВ менее 35%), наличие в анамнезе нескольких инфарктов миокарда и операции аорто-коронарного шунтирования, полная блокада левой ножки пучка Гиса, наличие постоянной формы фибрилляции предсердий.

Всем пациентам согласно медицинской документации была назначена терапия в соответствии с Национальными рекомендациями [3].

Обследование пациентов включало стандартное клиническое исследование (физикальное, лабораторное, электрокардиографическое исследование), эхокардиографию (ЭхоКГ) с оценкой показателей тканевой доплерографии и глобальной продольной деформации (ГПД) миокарда, а также валидизированный тест Мориски-Грина.

Эхокардиография проводилась в соответствии с современными рекомендациями на ультразвуковой системе Toshiba Artida (Япония) с использованием датчика 3,5 МГц. Оценивалась толщина стенок миокарда ЛЖ, глобальная и локальная систолическая функция левого желудочка (ЛЖ), структурно-функциональное состояние клапанного аппарата. Расчет фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) производился по методу дисков (Simpson). Локальная сократимость оценивалась по 16 сегментарному делению ЛЖ, рекомендованному ASE. Кроме того, рассчитывался индекс нарушения локальной сократимости

(ИНЛС) миокарда ЛЖ. Диастолическая функция ЛЖ оценивалась по митральному кровотоку в импульсно-волновом доплеровском режиме в апикальной 4-х камерной позиции, а также использовались показатели тканевой доплерографии — раннедиастолическая скорость движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана (*e'*) и её соотношение с раннедиастолической скоростью трансмитрального кровотока (*E/e'*). Оценка глобальной продольной деформации (ГПД) миокарда производилась с помощью методики 2D-speckle-tracking в трех апикальных позициях (2-х, 3-х и 4-х камерной) с расчетом среднего значения.

Для оценки приверженности к проводимому лечению использовали валидизированный тест Мориски-Грина [11], который состоит из четырех пунктов, касающихся отношения пациента к приёму препаратов. Тест может заполняться самим пациентом, но и врач/родственник может зачитывать вопросы, помечая ответы на них. Каждый пункт оценивался по принципу «Да-Нет», при этом ответ «Да» оценивался в 0 баллов, а ответ «Нет» — в 1 балл. Пациенты с большей приверженностью лечению набирали 3 или 4 балла, менее приверженные и не приверженные — 2 и менее баллов.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы «Statistica 8.0 for Windows». Качественные характеристики выражены в абсолютных и процентных значениях. Количественные переменные представлены в виде медианы и 25 и 75 перцентилей — Me [25; 75]. Для оценки до-

стоверности различий в группах пациентов использовали U-критерий Манна-Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Взаимосвязи различных переменных изучали с помощью корреляционного анализа с определением коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

На вопросы анкеты 11 (12,8%) пациентов ответили самостоятельно, у 70 (81,4%) анкеты были заполнены врачом или родственником со слов больного, 5 пациентов из 2-й группы не ответили на вопросы анкеты. При сравнении данных пациентов, ответивших самостоятельно и пациентов, ответивших с помощью врача/родственника, статистически значимые различия по основным клинико-anamnestическим показателям, зафиксированным на момент поступления в стационар, отсутствовали ($p > 0,05$). Результаты теста в обеих группах представлены в таблице 2.

Более низкая приверженность к лечению отмечалась в группе лиц старческого возраста (75-89 лет) ($p < 0,05$). Пациенты этой группы чаще забывали принять лекарство, более невнимательно относились к времени приема лекарства, при этом чаще пропускали очередной прием при хорошем самочувствии.

В обеих группах мужчины менее регулярно принимали лекарства — 25%, по сравнению с женщинами — 47,3% ($p < 0,05$).

При эхокардиографии выявлены признаки нарушения диастолической функции сердца при нормальных средних значениях фракции выброса ЛЖ (таблица 3).

При этом значения глобальной продольной деформации (ГПД), характеризующей глобальную про-

дольную систолическую функцию ЛЖ, были отчетливо снижены в обеих группах.

При сопоставлении результатов эхокардиографии между группами выявлены значимые различия показателей КДР ЛЖ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ИОЛП и ГПД. В целом, более выраженные структурно-функциональные изменения миокарда отмечались у пациентов второй возрастной группы.

Анализ взаимосвязей приверженности терапии и показателей, характеризующих дисфункцию миокарда позволил выявить обратную корреляционные связи между суммарным баллом теста Мориски-Грина и КДО ЛЖ ($r = -0,33$; $p < 0,05$) между суммарным баллом теста Мориски-Грина и, характеризующим диастолическую функцию, показателем E/e' ($r = -0,37$; $p < 0,05$), а также прямую корреляционную связь между суммарным баллом теста Мориски-Грина и глобальной продольной деформацией ЛЖ ($r = 0,53$).

Обсуждение

Результаты проведенной количественной оценки приверженности у пациентов старших возрастных групп с ИБС и хронической сердечной недостаточностью, основанные на методе опроса с помощью валидизированного теста Мориски-Грина, показали, что приверженность терапии у пациентов пожилого возраста (65-74 года) выше, чем у пациентов старческого возраста. Полученные результаты, свидетельствующие о более низкой приверженности терапии лиц старческого возраста, соответствуют литературным данным [7].

В обеих возрастных группах лучше выполняли терапевтические рекомендации представительницы женского пола. Согласно данным литературы, представители женского пола являются более приверженным к терапии и к врачебным рекомендациям, чем мужского [7].

Таблица 2. Результаты теста Мориски-Грина
Table 2. Morisky-Green test results

Показатель/ Parameter	1-я группа (65-74 года)/ 1 Group (65-74 years), (n = 21)		2-я группа (75-89 лет)/ 2 Group (75-89 years), (n = 60)		p
	Всего/ Total	%	Всего/ Total	%	
Забывали принять лекарство/ Patients forgot to take medicine	5	23,8	39	65,0	< 0,05
Невнимательно относились к времени приема лекарства/ Patients were not attentive to the time of taking the medicine	2	9,5	27	45,0	< 0,05
Пропуск приема при хорошем самочувствии/ Patients missed taking medication if I felt well	1	4,8	31	51,7	< 0,05
Пропуск приема при ухудшении самочувствия/ Skipping the medication by the patient when his health deterioration	4	19,0	20	33,3	< 0,05
Средний балл/Average Score (Me [25;75])	3,0 [2,5;3,5]		2,5 [2,0;3,0]		< 0,05

Таблица 3. Сравнительная оценка структурных и гемодинамических показателей по данным двухмерной эхокардиографии в обследуемых группах
Table 3. Comparative evaluation of structural and hemodynamic parameters from the data of two-dimensional echocardiography in the examined groups

Показатель/ Parameter	1-я группа (65-74 года)/ 1 Group (65-74 years), (n = 21)	2-я группа (75-89 лет)/ 2 Group (75-89 years), (n = 65)	p<
МЖПд, мм	1,1 [0,9;1,6]	1,1 [0,8;4,3]	нз
ЗСд, мм	1,1 [0,9;1,3]	1,1 [1,0;1,3]	нз
КДР ЛЖ, мм	41,5 [40,4;45,9]	44,5 [42,3;49,4]	0,05
КСР ЛЖ, мм	28,0 [27;34]	29,0 [28;35]	нз
КДО ЛЖ, мм	88,5 [84,5;105,5]	111,0 [98;123]	0,05
КСО ЛЖ, мм	38,0 [36,4;45,2]	45,0 [42;56,2]	0,05
ИЛП, мм/м ²	30,0 [29;32]	30,0 [29;34,5]	нз
ИОЛП, мл/ м ²	32,1 [31,0;33,2]	34,0 [32,4;35,3]	0,05
ОТС	0,52 [0,51;0,54]	0,53 [0,52;0,54]	нз
ИММ ЛЖ, г/м ²	99,0 [96,3;116,4]	102,0 [110,4;118,1]	нз
ФВ, %	54,0 [51;63]	53,5 [50;62]	нз
ИНЛС	1,2 [1;1,3]	1,26 [1,2;1,8]	нз
ГПД, %	-13,6 [-12,3;-15,1]	-11,6 [-9,4;-14]	0,05
Е/А, отн. ед.	0,7 [0,6;0,8]	0,8 [0,7;1,02]	нз
е' лат. ФКМК, см/с	8,47 [7,5;9,3]	9,91 [8,3;10,4]	нз
Е/е', отн. ед.	7,0 [6,5;9,5]	8,3 [7,6;10,1]	нз
DT, мс	0,21 [0,20;0,24]	0,23 [0,21;0,24]	нз

Примечание/Note: данные представлены в виде Me [25;75]/The data are presented in the form of Me [25; 75]. **МЖПд** — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу/The thickness of the interventricular septum in diastole; **ЗСд** — толщина задней стенки в диастолу/Thickness of the posterior wall in diastole; **КДР ЛЖ** — конечный диастолический размер ЛЖ; **КСР ЛЖ** — конечный систолический размер ЛЖ/End-systolic size of the left ventricle; **КДО ЛЖ** — конечный диастолический объем ЛЖ/End-diastolic volume of the left ventricle; **КСО ЛЖ** — конечный систолический объем ЛЖ/ End-systolic volume of the left ventricle; **ИЛП** — индекс левого предсердия/The index of the left atrium, **ИОЛП** — индекс объема ЛП/The index of the volume of the left ventricle; **ОТС** — относительная толщина стенки/Relative wall thickness; **ИММ ЛЖ** — индекс массы миокарда ЛЖ/Left ventricular myocardial mass index; **ФВ** — фракция выброса ЛЖ методом Симпсона/LV ejection fraction by Simpson method; **ИНЛС** — индекс нарушения локальной сократимости/ Index of violation of local contractility; **ГПД** — глобальная продольная деформация/Global longitudinal deformation; **Е/А** — соотношение пиков диастолических скоростей трансмитрального кровотока/Ratio of peak diastolic velocities of transmittal blood flow; **е' лат. ФКМК** — тканевая раннедиастолическая скорость движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана/Tissue early diastolic velocity of the lateral part of the fibrous ring of the mitral valve; **Е/е'** — соотношение раннедиастолических скоростей трансмитрального кровотока и движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана/The ratio of the early diastolic velocities of the transmittal blood flow and the motion of the lateral part of the fibrous ring of the mitral valve; **DT** — время замедления раннедиастолического потока/Is the delay time of the early diastolic flow

Возможные причины снижения приверженности к лечению, могут быть условно разделены на пять основных групп [14]:

- факторы, связанные с пациентом (пол, возраст, уровень образования, личностные особенности);
- факторы, связанные с врачом (информированность о заболевании и пользе терапии, установка доверительных отношений с врачом, неадекватное наблюдение и/или рекомендации при выписке);
- факторы социально-экономического плана (стоимость препаратов);
- факторы, связанные с характером терапии (результативность, сложность режима приема, побочные эффекты);
- факторы, связанные с заболеванием (бессимптомность течения, психоэмоциональное состояние, наличие депрессии, когнитивных нарушений).

Полученные в нашем исследовании результаты могут свидетельствовать о том, что одной из причин снижения приверженности к лечению у больных

ИБС и ХСН старших возрастных групп являются нарушения памяти [4, 9]. Помимо этого причинами невнимательного отношения к времени приема лекарства и пропуска приема лекарства при хорошем самочувствии, по данным литературы, могут быть недостаточная информированность о своем заболевании, способах его лечения и важности проводимой терапии, стоимость назначенных препаратов при необходимости их длительного применения, сложность схемы применения препаратов, а также опасение побочного действия принимаемых препаратов [1, 2, 8].

Более выраженные нарушения структуры и функции миокарда ЛЖ в группе пациентов старческого возраста (75-89 лет), с одной стороны, могут быть связаны с более часто встречающимся постинфарктным кардиосклерозом [6]. С другой стороны, наличие более низкой приверженности терапии в этой группе в свою очередь может негативно отражаться на дисфункции миокарда. Подтвержде-

нием этому могут служить корреляционные связи между показателем, характеризующим приверженность терапии, суммарным баллом теста Мориски-Грина, и параметрами эхокардиографии. Следует отметить, что продемонстрирована взаимосвязь не только с показателем диастолической функции (E/e'), но и с глобальной продольной деформацией ЛЖ, которая в настоящее время рассматривается в качестве современного маркера систолической функции ЛЖ [5].

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о более низкой приверженности лиц старческого возраста к терапии ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности, по сравнению с лицами пожилого возраста. Низкая приверженность к проводимой терапии наряду с постинфарктным кардиосклерозом, по-видимому, может рассматриваться в качестве одного из факторов, способствующих прогрессированию дисфункции миокарда.

Конфликт интересов/Conflict of interest

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:

- Жиленко О.М., Куценгер В.С., Нейфельд М.С., Скиренко Ю.П. Приверженность к лечению у больных хронической сердечной недостаточностью. Научное обозрение. Медицинские науки. 2017; 5: 37-40.
Zhilenko O.M., Kukengemer V.S., Neufeld M.S., Skirdenko Yu.P. Adherence to treatment in patients with chronic heart failure. Scientific review. Medical sciences. 2017; 5: 37-40. [in Russian]
- Ларина В.Н., Барт Б.Я., Головкин М.Г. и др. Факторы, негативно влияющие на течение и прогноз хронической сердечной недостаточности в пожилом возрасте. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2012; 5: 10-14.
Larina V.N., Bart B.YA., Golovkin M.G. et al. Factors that adversely affect the course and prognosis of chronic heart failure in old age. Bulletin of the Russian State Medical University. 2012; 5: 10-14 [in Russian].
- Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Журнал сердечная недостаточность. 2013; 14 (7): 379-472.
Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P. et al. National recommendations of Society of specialists in heart failure, Russian Cardiology Society and Russian National Society of Therapists on diagnosis and treatment of CHF (fourth revision). Journal of heart failure. 2013; 14 (7): 379-472 [in Russian].
- Митрофанова И.С., Коц Я.И., Вдовенко Л.Г. Новые пути повышения эффективности лечения больных хронической сердечной недостаточностью. Журнал сердечная недостаточность. 2016; 9 (4): 164-166.
Mitrofanova I.S., Koc YA.I., Vdovenko L.G. New ways to improve the effectiveness of treatment of patients with chronic heart failure. Journal of heart failure. 2016; 9 (4): 164-166 [in Russian].
- Никифоров В.С., Никищенко Ю.В. Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017. 13 (2): 248-255.
Nikiforov V.S., Nikishchenko YU.V. Modern possibilities of speckle tracking echocardiography in clinical practice. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2017. 13 (2): 248-255 [in Russian].
- Никифоров В.С., Свистов А.С. Продольная функция и ремоделирование миокарда у больных с постинфарктным кардиосклерозом и влияние на них ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Кардиология СНГ. 2004. 2 (2): 114-121.
Nikiforov V.S., Svistov A.S. Longitudinal function and remodeling of the myocardium in patients with postinfarction cardiosclerosis and the effect of inhibitors of the angiotensin-converting enzyme on them. Cardiology of the CIS. 2004. 2 (2): 114-121 [in Russian].
- Темникова Е.А., Нечаева Г.И. Приверженность к терапии пациентов старческого возраста, страдающих хронической сердечной недостаточностью. Сибирский медицинский журнал. 2012. 27 (1): 156-160.
Temnikova E.A., Nechaeva G.I. Adherence to the therapy of patients of senile age, suffering from chronic heart failure. Siberian Medical Journal. 2012. 27 (1): 156-160 [in Russian].
- Фесенко Э.В., Коновалов Я.С., Аксенов Д.В., Перельгин К.В. Современные проблемы обеспечения приверженности пациентов пожилого возраста с сердечно-сосудистой патологией к фармакотерапии. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2011; 16/1 (22): 95-99.
Fesenko E.V., Kononov Ya.S., Aksenov D.V., Perelygin K.V. Modern problems of ensuring adherence of elderly patients with cardiovascular pathology to pharmacotherapy. Scientific bulletins of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy. 2011; 16/1 (22): 95-99 [in Russian].
- Harkness K. The older patient with heart failure: high risk for frailty and cognitive impairment. Expert Review of Cardiovascular Therapy. 2012; 10 (6): 779-795.
- Ho P., Bryson C., Rumsfeld J. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. Circulation. 2009; 119: 3028-3035.
- Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med. Care. 1986; 24 (1): 67-74.
- Oosterom-Calo R., van Ballegooijen A.J., Terwee C.B. et al. Determinants of adherence to heart failure medication: a systematic literature review. Heart Fail. Rev. 2013; 18 (4): 409-27.
- Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication. N. Engl. J. Med. 2005; 353: 487-497.
- World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO; 2003.
URL: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/

A

Статья получена/Article received 27.12.2017 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication 16.01.2018 г.



ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Главное военно-медицинское управление МО РФ;
Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова
Научно-практическое общество баротерапевтов
Санкт-Петербурга и Ленинградской области

17 — 18 мая 2018 года проводят

Юбилейную X Всеармейскую научно-практическую конференцию «БАРОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ РАНЕННЫХ, БОЛЬНЫХ И ПОРАЖЁННЫХ»

Конференция состоится в Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова по адресу: 194044, Санкт-Петербург, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, ул. Академика Лебедева, д. 6. Проезд до станции метро «Площадь Ленина».

На конференции предполагается рассмотреть теоретические и прикладные вопросы лечения раненых, больных и пораженных; проблемы реабилитации человека со сниженной работоспособностью различными видами и методами баротерапии; теоретические и практические положения гипербарической физиологии и водолазной медицины.

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ ТЕЗИСОВ

Тезисы, объемом не более одной машинописной страницы (формат RTF, шрифт 12, Times New Roman, количество знаков в строке не более 70, поля 2,0 см, через 1,5 интервала, с отступом в начале абзаца), принимаются отпечатанные на бумаге (1 экземпляр с подписями авторов), плюс — в электронном виде на USB-флеш-накопителе или компакт-диске и по электронной почте. Убедительная просьба к авторам проверять электронные носители на наличие «вирусов».

Верхняя строка — инициалы и фамилии авторов жирным шрифтом (ФИО докладчика подчеркивается шариковой ручкой в экземпляре, отпечатанном на бумаге); ниже — заглавными буквами — название работы; ниже — учреждение, город; ниже текст.

К высылаемым тезисам необходимо приложить анкеты участников конференции, в которых приводятся:

1. Фамилия, имя, отчество (полностью);
2. Ученая степень, ученое звание;
3. Должность и стаж в должности;
4. Адрес и телефон (рабочие и, желательно, домашний);
5. Название доклада и необходимые технические средства его сопровождения.
6. Необходимость прислать приглашение на конференцию (указать фамилию, имя, отчество руководителя и адрес учреждения, по которому необходимо выслать такое приглашение, а также количество приглашений и фамилию, имя, отчество приглашаемых).

Иванов И.И.

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ОПТИМАЛЬНАЯ ДОЗА КИСЛОРОДА ПРИ ОДНОМ СЕАНСЕ ГБО
(ОДНОРАЗОВАЯ ДОЗА)

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург
iv.ivanov50@list.ru

В исследовании по проблеме оптимальной дозы кислорода при гипербарической оксигенации принимали участие 88 практически здоровых мужчин в возрасте 24-34 лет...

Рассматриваться будут тезисы, отправленные в оргкомитет до **1 марта 2018 года** по адресу: **194044, Санкт-Петербург, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, ул. Академика Лебедева, д. 6, кафедра физиологии подводного плавания** с пометкой: **Конференция-2018** и по электронной почте **an.a.an@mail.ru, arseniyshitov@mail.ru**

При **необходимости** в марте-апреле 2018 г. в адрес участников конференции будут направлены **Приглашения**.

Для участников конференции 18 мая планируется культурная программа.

Контакты:

Андрусенко Андрей Николаевич
+79818600591; +79046364436
E-mail: an.a.an@mail.ru

Шитов Арсений Юрьевич
+79117078780
E-mail: arseniyshitov@mail.ru

**А.А. Якушев*¹, Л.Ю. Ильченко¹, И.Г. Федоров^{1,2},
С.Ю. Орлов², Г.Г. Тотолян¹, И.Г. Никитин¹**

¹ — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, Москва, Россия

² — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения городская клиническая больница имени В.М. Буянова департамента здравоохранения Москвы, отделение гастроэнтерологии, Москва, Россия

КАЛЬКУЛЕЗНЫЙ ПАНКРЕАТИТ У ПАЦИЕНТА С АЛКОГОЛЬНЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

**A.A. Yakushev*¹, L.Yu. Ilchenko¹, I.G. Fedorov^{1,2},
S.Yu. Orlov², G.G. Totolyan¹, I.G. Nikitin¹**

¹ — The Federal State Budget Educational Institution of Higher Education The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogova, Department of Hospital Therapy № 2 of the Faculty of Medicine, Moscow, Russia

² — State budgetary health care institution, the city clinical hospital named after V.M. Buyanova Department of Health, Moscow, Department of Gastroenterology, Moscow, Russia

CASE OF CHRONIC CALCULOSIS PANCREATITIS IN PATIENT WITH ALCOHOLIC CIRRHOSIS

Резюме

В статье приведены особенности клиники, дифференциальной диагностики и лечения хронического калькулезного панкреатита у пациента (ХКП) с алкогольным циррозом печени (ЦП). Рассмотрена этиологическая роль хронической алкогольной интоксикации в развитии данных заболеваний. В анамнезе имелось длительное употребление крепких алкогольных напитков в гепатотоксических дозах, табакокурение. Ранее проведенное дополнительное обследование позволило исключить хроническую сердечную недостаточность, нефротический и паранеопластический синдромы, как причину анасарки. Больной Р. был госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение с асцитом неясной этиологии. Тяжесть состояния пациента обусловлена синдромом нарушенного всасывания и печеночно-клеточной недостаточностью, приведших к развитию отечно-асцитического синдрома и трофологической недостаточности. У пациента зарегистрирована гипопроteinемия (общий белок — 38 г/л), гипоальбуминемия (14 г/л). При проведении ЭГДС выявлены признаки портальной гипертензии: варикозное расширение вен пищевода 1 степени, портальная гастропатия; кроме того, отмечено увеличение Фатерова сосочка в размерах. Для уточнения характера поражения поджелудочной железы (ПЖ) проведено ЭндоУЗИ, при котором обнаружены множественные кальцинаты в ткани ПЖ. Для разрешения билиарной гипертензии проведено стентирование общего желчного протока. Дренировать панкреатический проток не удалось из-за наличия конкремента в нем на уровне перешейка. Методом лечения нашего пациента следует рассматривать наложение гепатикоеюноанастомоза по Ру, которому в настоящее время отдается предпочтение в случаях отсутствия болевого синдрома. Данное наблюдение демонстрирует социальную значимость проблемы сочетания ХКП с ЦП, которые приводят к снижению качества жизни, ранней инвалидизации, уменьшению продолжительности жизни, а также к увеличению расходов на лечение.

Ключевые слова: калькулезный панкреатит, цирроз печени

Для цитирования: Якушев А.А., Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г., Орлов С.Ю., Тотолян Г.Г., Никитин И.Г. КАЛЬКУЛЕЗНЫЙ ПАНКРЕАТИТ У ПАЦИЕНТА С АЛКОГОЛЬНЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(1): 66-70. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-66-70

Abstract

The article describes clinical features, differential diagnosis and treatment of chronic calculouse pancreatitis (HCP) with alcoholic liver cirrhosis (LC). Considered etiologic role of chronic alcohol intoxication in the development of these diseases. There was long-term use of alcoholic beverages at hepatotoxic doses and smoking in anamnesis. Patient was examined before entering in our clinic. Chronic heart failure, nephrotic syndrome, paraneoplastic was excluded as the cause of hydrops. Patient R. was hospitalized in the gastroenterology department with ascites of unknown etiology. The severity of the patient's condition is caused by malabsorption syndrome and hepatocellular insufficiency leading to the development of edema-ascitic syndrome and trophological failure. In patient there was low of proteins (total protein — 38 g / l), low of albumins (14 g / l). In carrying

*Контакты/Contacts. E-mail: Dgin1260@yandex.ru

out endoscopy showed signs of portal hypertension: esophageal varices 1 degree, portal gastropathy; In addition, an increase in the size of the papilla of Vater. To clarify the nature of the defeat of the pancreas held endosonography, in which multiple calcifications are found in the pancreas tissue. To resolve biliary hypertension performed stenting of the common bile duct. Drain the pancreatic duct failed due to the presence of calculus in it at the level of the isthmus. Treatment for our patient should be considered the imposition Ru's operation.

This observation demonstrates social importance of problems of combination HCP with a LC, which lead to reduced quality of life, early disability, reduced life expectancy, as well as to an increase in treatment costs.

Key words: *calculosis pancreatitis, alcoholic cirrhosis*

For citation: Yakushev A.A., Ilchenko L.Yu., Fedorov I.G., Orlov S.Yu., Totolyan G.G., Nikitin I.G. PHARMACOGENETIC FEATURES OF THERAPY OF PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(1): 66-70. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-66-70

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-66-70

ВРВП — варикозное расширение вен пищевода, ДПК — двенадцатиперстная кишка, ПГ — портальная гипертензия, ПЖ — поджелудочная железа, ПЭ — печеночная энцефалопатия, ТСЧ — тест связи чисел, ФКС — фиброколоноскопия, ХП — хронический панкреатит, ЦП — цирроз печени

Введение

Известно, что чрезмерное потребление алкоголя является причиной большого количества (более 60) заболеваний и травм, приводящих к значительным социально-экономическим последствиям [1]. Это независимый фактор риска, вызывающий прогрессирование таких болезней как хронический панкреатит (ХП) и цирроз печени (ЦП).

По данным J. Rehm и соавторы, 2009 [2] алкоголь является причиной 3,8% от общей летальности. Заболеваемость ХП колеблется от 1,6 до 23,0 случаев на 100 000 населения, отмечается рост его распространенности [3].

Оба этих хронических заболевания чаще развиваются при длительной интоксикации алкоголем (80 г/сут) в течение не менее шести лет [4], причем риск возрастает экспоненциально, а вид алкогольного напитка значения не имеет [5].

Тяжесть этих заболеваний определяется сохранностью функций поджелудочной железы (ПЖ) и печени. При выраженных морфологических изменениях у пациентов нарастает белково-синтетическая, экзокринная и эндокринная недостаточность, которая приводит к ухудшению качества жизни и утрате трудоспособности. Сочетание ХП и ЦП, особенно у пациентов мужского пола, ведет к ранней инвалидизации, снижению продолжительности жизни, к увеличению расходов на лечение, является важной медико-социальной проблемой.

Ниже представлено описание сочетанного поражения ПЖ и печени у пациента, длительно употреблявшего алкоголь в токсичных дозах.

Клинический случай

Пациент Р., 45 лет, госпитализирован в отделение гастроэнтерологии с гепатологическими койками в ГКБ им. В.М. Буянова (клиническая база кафед-

ры лечебного факультета госпитальной терапии № 2 ФГБОУ ВО РНИМУ им И.И. Пирогова Минздрава России) по программе «Столица здоровья».

При поступлении беспокоили слабость, увеличение в размерах живота, выраженные отеки ног, эпизоды неустойчивого стула до 4-5 раз в сутки (последние 2 месяца — склонность к запорам), похудание на 12 кг за 6 месяцев до госпитализации.

В анамнезе длительное употребление крепких алкогольных напитков в дозах около 60 г/сутки, табакокурение (индекс пачка/лет — 25). Пациент перенес гепатит А в детстве.

В 2005 г. ему проведено дренирование поджелудочной железы (ПЖ) по поводу панкреонекроза; в 2007 г. у пациента наблюдался эпизод выраженной желтухи, в последующие годы периодически регистрировалось повышение активности цитолитических ферментов (до 4-х норм от верхней границы). Настоящее ухудшение с 2016 г.: отметил появление отеков ног, а весной 2017 г. развился асцит, анасарка. При обследовании по месту жительства зарегистрированы изменения в биохимическом анализе крови: гипопротейнемия (56-37 г/л), гипоальбуминемия (15 г/л); других отклонений не обнаружено. По данным ЭГДС выявлено небольшое выбухание в области фатерова соска без экзофитного роста, а также мелкие полипы различных отделов толстой кишки, при фиброколоноскопии (ФКС). Дополнительное обследование, включающее Эхо-КГ, МРТ брюшной полости, диагностический лапароцентез, стерильную пункцию, определение суточной протеинурии и др., позволило исключить хроническую сердечную недостаточность, нефротический и паранеопластический синдромы, как причину отечно-асцитического синдрома.

В поликлинике по месту жительства установлен диагноз хронического билиарнозависимого панкреатита, асцита неясной этиологии. Консервативное лечение (панкреатин, торасемид, спиронолактон) без эффекта. Для разрешения рефрактерного асцита было решено провести лапароцентез, который осложнился перфорацией стенки тощей кишки с последующим ее ушиванием.

При поступлении в наше отделение (ноябрь 2017 г.) состояние пациента расценивалось как средней степени тяжести. При осмотре: конституция нормостеническая; питание снижено (ИМТ — 18 кг/м²); гипотрофия мышц верхнего плечевого пояса; отеки нижних конечностей до уровня бедер и мошонки, асцит, анасарка. Кожные покровы и склеры обычной окраски, симптом «часовых стекол». По срединной линии живота послеоперационный рубец длиной 20 см, венозные коллатерали на боковых стенках живота. При аускультации — ослабление дыхания в нижних отделах легких, хрипы не выслушивались. Частота дыхательных движений 22 в минуту. Сатурация кислородом в периферической крови 96%. Со стороны сердечно-сосудистой системы патологии не выявлено. Живот вздут, перкуторно определялась свободная жидкость. Печень и селезенку пропальпировать не представлялось возможным, вследствие наличия асцита и метеоризма. Перкуторно размеры печени по Курлову составили 13-9-10 см. Мочеиспускание свободное, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Результаты обследования

Пациенту был проведен комплекс клинико-лабораторного и инструментального обследования.

В общем анализе крови и мочи значимых отклонений от нормы не было выявлено. Отмечена лишь относительная лимфопения.

Из патологических изменений в биохимическом анализе крови установлена выраженная гипопротемия (общий белок — 38 г/л), гипоальбуминемия (14 г/л), а также гипохолестеринемия (2,0 ммоль/л). Уровень гликогемоглобина A1c составил 5,2%. В коагулограмме отмечено: снижение протромбина по Квику — 58,50%, МНО — 1,390, содержание D-димеров — 1150 нг/мл.

В копрограмме выявлено значительное количество жирных кислот, внеклеточного крахмала, бактерий (палочек и кокков).

С учетом клинико-биохимических данных у пациента определена трофологическая недостаточность II стадии по В.М. Луфту [6].

При исследовании крови на онкомаркеры было зарегистрировано повышение СА 125 — 285,5 ед/мл (норма — до 35 ед/мл), а СА 19-9, PSA, СА 72-4, AFP — в пределах референсных значений.

При проведении теста связи чисел (ТСЧ) установлена печеночная энцефалопатия (ПЭ) легкой степени тяжести (ТСЧ — 62 с).

По данным рентгенографии легких выявлено высокое стояние куполов диафрагмы до 5-6 ребра, двусторонний малый гидроторакс. При УЗИ брюшной полости определена свободная жидкость; структура печени неоднородная с участками фиброза; взвесь в желчном пузыре; ПЖ не визуализировалась; в мезогастррии справа — межкишечное жидкостное образование 176×102×128 мм.

Для уточнения характера изменений ПЖ проводилось КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием (100 мл, Сканлюкс-370), в ходе которого было подтверждено наличие свободной жидкости в брюшной полости, осумкованных жидкостных образований, диффузных изменений печени, а также выявлены выраженные дегенеративные изменения ПЖ — множество «глыбчатых» кальцинатов в структуре.

По данным ЭГДС выявлены признаки портальной гипертензии (ПГ): варикозное расширение вен пищевода (ВРВП) 1 степени, портальная гастропатия. Кроме того, отмечено увеличение Фатерова сосочка в размерах (до 12 мм), визуальное устье его отечное, с участком гиперплазии дольчатого строения.

С целью дообследования выполнено эндо-УЗИ. На уровне интрапанкреатического отдела желчный проток в виде относительно компрессированной суженной структуры (3 мм), выше — желчный проток шириной до 8 мм; общий печеночный проток — 8,5 мм; стенка протока на всем протяжении не утолщена, трехслойная, просвет аэхогенный. Контуры ПЖ четкие, неровные, эхоструктура изменена за счет наличия множества гиперэхогенных неровно-округлых включений размерами 5-8 мм с акустическими тенями и без них; видимая паренхима выражено пониженной эхогенности, неоднородная. В области головки ПЖ в выходной трети Вирсунгова протока, выявлен овальный камень до 8 мм в диаметре, дистальнее — другой камень, также с акустической тенью, размерами до 8 мм. Вирсунгов проток в головке ПЖ в виде умеренно извитой трубчатой структуры до 8 мм, дистальнее от уровня перешейка — шириной до 9 мм, просвет его негетогенный. В теле железы паренхима атрофичная, ширина тела до 12 мм; вдоль стенки протока, в его просвете и боковых ветвях множество камней (до 3-5 мм); боковые бранши расширены, извиты. Стенка протока гиперэхогенная, неровная с включенными в стенку кальцинатами (рисунок 1).

Парадуоденально несколько ниже сосочка в стенке двенадцатиперстной кишки (ДПК) два прилежащих друг к другу кистозных включения размерами до 2 см (рисунок 2).

В связи с панкреатической и билиарной гипертензией выполнялась ЭРХПГ с последующим стентированием желчного протока полимерным стентом длиной 8 см 10 Фр. После удаления проводящего комплекса по стенту активно поступала желчь с пузырьками воздуха. Дренажировать панкреатический проток не удалось из-за его обструкции конкрементом на уровне перешейка.

На основании проведенного обследования диагностирован хронический токсико-метаболический панкреатит, стадия С3 по Buchler [7], ЦП алкогольной этиологии класса В по Chaild-Pugh (7 баллов).

Течение заболевания было осложнено формированием кальцинатов в строме ПЖ, вирсунголитиазом, стенозом дистального отдела желчного протока, пан-

креатической и билиарной гипертензией, образованием билиарного сладжа (желчекаменная болезнь 1 стадии), папиллярными кистами стенки ДПК. Наряду с этим у пациента Р. выявлены классические осложнения ЦП: ВРВП 1 степени, портальная гастропатия, отечно-асцитический синдром, двусторонний малый гидроторакс; большая печеночная недостаточность (гипоальбуминемия, гипокоагуляция, ПЭ 1 степени). Кроме того, повторные операции (2005 г., 2017 г.) привели к развитию спаечной болезни брюшной полости.

Пациент Р. получал диуретики, антагонисты альдостерона, неселективные β -блокаторы, ферменты, спазмолитики, витамины, парентеральное питание, включая повторные переливания альбумина. На фоне проводимого лечения отмечено уменьшение слабости, регресс отечно-асцитического синдрома, пациент прибавил в весе 3 кг.

При выписке рекомендовано: изменение образа жизни (полный отказ от курения и приема алкоголя), щадящая диета (частое дробное питание с достаточным количеством белка), высокодозная заместительная ферментная и диуретическая терапия, неселек-

тивные бета-адреноблокаторы, гепатопротекторы, дополнительная нутритивная поддержка. Наблюдение за пациентом продолжено.

Обсуждение

У больного Р. было диагностировано сочетанное поражение ПЖ и печени осложненного течения.

Тяжесть состояния была обусловлена синдромом нарушенного всасывания и выраженным снижением белково-синтетической функции печени, которые привели к трофологической недостаточности, развитию отеков и анасарки. Известно, что трофологическая недостаточность у пациентов с ХП, в свою очередь, усугубляет нарушение внешнесекреторной функции ПЖ и способствует формированию «порочного круга» [8]. При этом гипопротеинемия была ведущим проявлением вышеуказанных патологических процессов.

Дифференциальный диагноз включал ряд заболеваний, часть из которых была исключена еще на догоспитальном этапе. Так, при проведении Эхо-КТ отмечены неизменная фракция выброса и нормальный объем полостей сердца, отсутствие регургитации на клапанах.

Спаечная болезнь, возникшая после проведенных оперативных вмешательств и подтвержденная результатами визуализирующих методов (жидкостные осумкованные образования в брюшной полости по данным УЗИ и КТ) проявлялась обстипацией и маскировала клиническую картину ХП и ЦП.

В ходе обследования данных за неопроцесс не получено, а повышенный уровень СА 125, по-видимому, был следствием хронического воспалительного процесса в брюшной полости [9].

Диагноз ХП был установлен на основании анамнеза, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования.

Согласно работам M.W. Buchler и соавт., 1992 [10]; J. Izbicki и соавт., 1995 [11], эпизод острого панкреатита вызывает значительные структурные изменения в ПЖ. Хроническое воспаление головки ПЖ приводит к сужению главного панкреатического протока, образованию кист и, в конечном итоге, к кальцификации ткани с развитием экзокринной недостаточности. Эти изменения отмечались у пациента Р. по данным эндо-УЗИ и КТ. Кальцинаты в разных отделах ПЖ являются патогномичным симптомом осложненного течения ХП [5]. В нашем наблюдении морфологические изменения ПЖ привели к выраженной экзокринной недостаточности и билиарной гипертензии, которые ухудшили клиническое течение заболевания, и кроме того, представляют риск развития желтухи и повторных эпизодов панкреонекроза.

В процессе обследования у пациента Р. были выявлены симптомы, не характерные для ХП, а именно: гипоальбуминемия, коагулопатия, ВРВП, портальная гастропатия, то есть признаки ЦП.



Рисунок 1.



Рисунок 2.

Одним из проявлений осложненного течения ЦП является печеночноклеточная недостаточность. В нашем наблюдении значительная выраженность гипоальбуминемии была обусловлена сочетанием ЦП и ХП.

Вследствие обструкции панкреатического протока применяемые методы консервативного лечения были неэффективны. В подобных случаях эндоскопическое стентирование позволяет эффективно решить данную проблему [12].

Однако наличие конкремента в месте предполагаемой установки стента у нашего пациента не позволило провести полноценную разгрузку панкреатической гипертензии. Методом лечения следует рассматривать наложение гепатикоюноанастомоза по Ру, которому в настоящее время отдается предпочтение в этой ситуации у пациентов с отсутствием болевого синдрома [13].

Заключение

Причиной ЦП и ХП у пациента Р. явилась хроническая алкогольная интоксикация. По данным международных и российских рекомендаций, алкоголь одинаково негативно влияет на ткань ПЖ и печени. В настоящее время ведется дискуссия в отношении дозы этанола, приводящей к необратимым изменениям ПЖ. Так, согласно паневропейским рекомендациям, она составляет 80 г/сутки [5], а в мета-анализе, проводимом Н.М. Irving, 2009 г. — всего 40 г/сутки [14].

Учитывая эпизод панкреонекроза в 2005 г., можно предположить, что потребление алкоголя в высоких дозах у пациента Р. послужило триггером развития морфологических изменений не только в ПЖ, но и в гепатобилиарной зоне.

Сочетанное поражение ПЖ и печени оказало взаимное негативное влияние на течение заболевания. Развитие столь выраженной гипоальбуминемии (14 г/л) в отсутствие адекватной медикаментозной терапии и хирургического лечения определяет prognosis letalis у пациента с калькулезным панкреатитом и ЦП.

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. WHO. Global Status Report on Alcohol and Health. 2011
URL: www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msbgsruprofiles.pdf (дата обращения 10.12.17)
2. Rehm J., Mathers C., Popova S., et al. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet*. 2009; 373: 2223–2233.
3. Dufour M.C., The epidemiology of alcohol-induced pancreatitis. *Pancreas*. 2003; 27: 286–290.
4. Maruyama K.M., Incidence of alcoholic pancreatitis in Japanese alcoholics: survey of male sobriety association members in Japan. *Pancreas*. 2007; 34: 63–65.
5. Löhr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J. et al. HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol. J.* 2017; 5: 153–199.
6. Луфт В.М., Ткаченко Е.И. Трофологическая недостаточность и критерии ее диагностики. *Военный медицинский журнал*. 1993; 12: 21–24.
Luft V.M., Tkachenko E.I. Trophic failure and its diagnostics. *Military medical journal*. 1993; 12: 21–24 [in Russian].
7. Buchler M.W., Friess H., Uhl W., Malferttheiner P., Chronic pancreatitis: Novel concepts in biology and therapy. A blackwell publishing company. 2002; 614 p.
8. Гаврилина Н.С., Седова Г.А., Косюра С.Д., Трофологическая недостаточность и ее коррекция у пациентов с хроническим панкреатитом. *Лечебное дело*. 2015; 1:122–128.
Gavrilina N.S., Sedova G.A., Kosyra S.D., Malnutrition in patients with chronic pancreatitis. *Lechebnoe delo*. 2015; 1: 122–128 [in Russian].
9. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В. Общие представления о серологических биомаркерах и их месте в онкологии. *Практическая онкология*. 2011; 4: 141–154.
Sergeeva N.S., Marshutina N.V., The place of serological biomarkers in oncology. *Practical oncology*. 2011; 4: 141–154 [in Russian].
10. Büchler M., Weihe E., Friess H. et al. Changes in peptidergic innervation in chronic pancreatitis. *Pancreas*. 1992; 7: 183–191.
11. Izbicki J.R., Bloechle C., Knoefel W.T. et al. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis. A prospective, randomized trial. *Ann Surg* 1995; 221: 350–356.
12. Будзинский А.А., Лечение панкреатита с помощью внутрипросветных эндоскопических методов. Чрескожные и внутрипросветные эндоскопические вмешательства в хирургии: науч.-практ. конф. с междунар. участием, Москва, 12 ноября. 2010 г. Моск. гос. мед.-стомат. ун-т. С. 55–59.
Bydzinskii A.A., The treatment of pancreatitis by dint of endoscopic methods. Transcutaneous and intracavity endoscopies interventions in surgery: sci.-practice conference, Moscow, november 12. 2010. Moscow state university of medicine and dentistry. P. 55–59 [in Russian].
13. Третьяк С.И., Ращинская Н.Т., Оценка результатов хирургического лечения билиарных осложнений хронического панкреатита. *Мед. журн*. 2013; 3: 95–98.
Tretyac S.I., Rashinskaya N.T., Results of surgery treatment of biliary complications in patients with chronic pancreatitis. *Medical journal*. 2013; 3: 95–98 [in Russian].
14. Irving H.M., Samokhvalov A.V. Alcohol as a risk factor for pancreatitis. A systematic review and meta-analysis. *JOP. J Pancreas (Online)* 2009 Jul 6; 10(4): 387–392.

A

Статья получена/Article received 09.01.2018 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
25.01.2018 г.

Т.А. Гайдина*^{1,2}, П.А. Скрипкина^{1,2}, А.О. Галайда¹,
Е.Г. Дворникова¹, Е.И. Калетник¹, Е.В. Донцова³

¹ — ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

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

³ — Кафедра дерматовенерологии ФГБОУ «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» МЗ РФ, Воронеж, Россия

ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕНСИВНОГО СВЕТОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ У БОЛЬНОЙ ЭРИТЕМАТОЗНО-ТЕЛЕАНГИЭКТАТИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ РОЗАЦЕА

T.A. Gaydina*^{1,2}, P.A. Skripkina^{1,2}, A.O. Galayda¹,
E.G. Dvornikova¹, E.I. Kaletnik¹, E.V. Dontsova³

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

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

³ — Department of dermatovenerology Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

APPLICATION OF INTENSIVE LIGHT RADIATION IN THE PATIENT WITH ERYTHEMATOTELANGIECTATIC ROSACEA

Резюме

Представляем описание клинического случая пациентки с эритематозно-телеангиэктатической формой розацеа. Розацеа — хронический рецидивирующий дерматоз, характеризующийся поражением кожи лица в виде эритемы и папулопустулезных элементов, имеющий поли-этиологическую природу. Заболевание чаще развивается у лиц женского пола в возрасте 30-50 лет, имеющих определенную генетическую предрасположенность к транзиторному покраснению кожи лица, реже — шеи и зоны «декольте». Считают, что дерматозу чаще подвержены лица I и II фототипов, однако заболевание может встречаться при любом фототипе кожи. Пациентка обратилась в клинику с жалобами на высыпания в области подбородка и носогубного треугольника, на гиперемии лица, сопровождающуюся покалыванием и жжением. Ранее к дерматологу не обращалась. Был установлен диагноз: «Эритематозно-телеангиэктатическая форма розацеа» (по классификации, предложенной Национальным обществом розацеа США, стадия I — персистирующая эритема и телеангиэктазии). По шкале диагностической оценки розацеа — 12 баллов. Существует множество подходов к лечению розацеа. Лекарственная терапия делится на системную, наружную и комплексную. Системная терапия имеет ряд побочных эффектов, поэтому при легком и среднетяжелом течении розацеа чаще назначается только наружная терапия. В связи с наличием патологически измененных сосудов, малой эффективностью метронидазола пациентке был назначен курс фототерапии интенсивным некогерентным пульсирующим светом на стандартных параметрах. Отмечалось значительное улучшение после двух проведенных процедур, однако сосуды менее 0,4 мм оставались интактными, поэтому с целью воздействия на сосуды мелкого калибра увеличили длительность первого импульса. Был произведен индивидуальный подбор параметров (длительность первого импульса и плотность энергии), основываясь на дерматоскопической картине и фототипе пациентки, в результате чего удалось достичь значительного клинического эффекта и стойкой ремиссии. По шкале диагностической оценки розацеа — 1 балл. Данный клинический случай демонстрирует результативность фототерапии интенсивным некогерентным пульсирующим светом с индивидуальным подбором длительности первого импульса и плотности энергии у пациентов с эритематозно-телеангиэктатической формой розацеа. В схемах IPL-лечения желательно подбирать индивидуальные параметры длительности первого импульса и плотности энергии, основываясь на особенностях дерматоскопической картины и фототипе кожи каждого пациента.

Ключевые слова: розацеа, эритематозно-телеангиэктатический подтип, интенсивная импульсная световая терапия, длительность импульса, Demodex

Для цитирования: Гайдина Т.А., Скрипкина П.А., Галайда А.О., Дворникова Е.Г., Калетник Е.И., Донцова Е.В. ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕНСИВНОГО СВЕТОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ У БОЛЬНОЙ ЭРИТЕМАТОЗНО-ТЕЛЕАНГИЭКТАТИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ РОЗАЦЕА. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(1): 71-76. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-71-76

Abstract

We present a description of the clinical case of a patient with an erythematotelangiectatic type of rosacea. Rosacea is a chronic recurrent dermatosis, characterized by skin lesions of the face in the form of erythema and papulopustular elements, which has polyethological origin. The disease occurs more frequently in women aged 30-50 years who have a certain genetic predisposition to transient reddening of the skin of the face or less often of the neck and the décolleté zone. It is believed that the dermatosis is more likely to affect the I and II phototypes, but the disease can occur in any skin phototype. The patient came to the clinic with complaints about rashes in the chin and nasolabial triangle, flushing of the face, accompanied by tingling and burning. The patient turned to the clinic with complaints about rashes in the chin and nasolabial triangle, flushing of the face, accompanied by tingling and burning. She never consulted a dermatologist before. A diagnosis was made: "erythematotelangiectatic type of rosacea" (according to the classification proposed by the USA National Rosacea Society, stage I — persistent erythema and telangiectasia). Using the scale of diagnostic evaluation of rosacea, it was evaluated at 12 points. There are many approaches to the treatment of rosacea. Drug therapy is divided into systemic, external and complex. Systemic therapy has a number of side effects, so for light and medium-to-severe rosacea, only external therapy is more often prescribed. Because of the presence of pathologically altered vessels, the low efficacy of metronidazole, the patient was assigned a course of phototherapy with intense incoherent pulsating light at standard parameters. There was a significant improvement after two procedures, but vessels smaller than 0.4 mm remained intact, so the duration of the first pulse was increased in order to influence small-caliber vessels. Individual selection of parameters (duration of the first impulse and fluence) was made based on the dermatoscopic picture and patient's phototype, which resulted in a significant clinical effect and persistent remission. Using the scale of diagnostic evaluation of rosacea it was evaluated at 1 point after treatment. This clinical case demonstrates the effectiveness of phototherapy with intense incoherent pulsating light with individual selection of the duration of the first pulse and energy density in patients with erythematotelangiectatic rosacea. In IPL-treatment schemes, it is desirable to select individual parameters for the duration of the first pulse and the energy density, based on the features of the dermatoscopic picture and skin phototype of each individual patient.

Key words: rosacea, erythematous-telangiectatic subtype, Intense Pulsed Light Therapy, pulse duration, Demodex

For citation: Gaydina T.A., Skripkina P.A., Galayda A.O., Dvornikova E.G., Kaletnik E.I., Dontsova E.V. APPLICATION OF INTENSIVE LIGHT RADIATION IN THE PATIENT WITH ERYTHEMATOTELANGIECTATIC ROSACEA. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(1): 71-76. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-71-76

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-71-76

IPL — Intense Pulsed Light, ИДОР — шкала диагностической оценки розацеа

Введение

Розацеа (МКБ-10 L71) — хронический рецидивирующий дерматоз, характеризующийся поражением кожи лица в виде эритемы и папулопустулезных элементов, имеющий полиэтиологическую природу. Заболевание чаще развивается у лиц женского пола в возрасте 30-50 лет, имеющих определенную генетическую предрасположенность к транзиторному покраснению кожи лица, реже — шеи и зоны «декольте» [1]. Считают, что дерматозу чаще подвержены лица I и II фототипов, однако заболевание может встречаться при любом фототипе кожи [1].

В странах Европы заболеваемость розацеа составляет от 1,5% до 10%. По данным российских авторов на долю розацеа приходится около 5% всех дерматологических диагнозов [2]. В США доля розацеа среди дерматозов составляет 8—9%, в Скандинавских странах и Германии — 7—10% [3].

Выделяют 4 основных подтипа розацеа (соответствующих эритематозной, папулопустулезной, гипертрофической стадиям и офтальморозацеа в прежних классификациях) и один вариант — гранулематозную розацеа.

Подтипы розацеа:

- подтип I — эритемато-телеангиэктатический;
- подтип II — папуло-пустулезный;

- подтип III — фиматозный;
- подтип IV — глазной [1].

Заболевание может сопровождаться выраженным психологическим дискомфортом больных. Наблюдается высокая степень тревожности, ранимости, переживаний, связанная с внешним видом пациентов [4].

Существует множество подходов к лечению розацеа. Лекарственная терапия делится на системную, наружную или комплексную. Для системной терапии чаще всего используют антибиотики из группы тетрациклинов, макролидов, системные ретиноиды [1]. Препаратом выбора является доксициклин [1]. Однако системная терапия имеет ряд побочных эффектов, поэтому при легком и среднетяжелом течении розацеа чаще назначается только наружная терапия [5].

В ряде исследований доказана эффективность IPL-систем (Intense Pulsed Light) в лечении эритемато-телеангиэктатического подтипа розацеа [6]. IPL-терапия характеризуется минимальными побочными эффектами и продолжительной ремиссией после лечения, в связи с чем местные лекарственные средства теряют свою актуальность [5, 7].

Представляем клиническое наблюдение лечения интенсивным световым излучением пациентки с эритемато-телеангиэктатическим подтипом розацеа.

Описание случая

Пациентка N, 40 лет, обратилась в клинику с жалобами на периодические высыпания в области подбородка и носогубного треугольника, а также на гиперемии лица, периодически сопровождающуюся покалыванием и жжением в этой области. Транзиторная гиперемия лица возникала в течение последних десяти лет на фоне употребления острой пищи, красного вина, психоэмоционального напряжения. За последний год значительно участились вышеуказанные жалобы — до нескольких раз в сутки. Эритема области носогубного треугольника приобрела стойкий характер (**рисунок 1**).

Пациентка испытывала сильный психологический дискомфорт, она связывала потерю работы со своим внешним видом, стала отказываться от встреч с подругами. Ранее к дерматологу не обращалась.

Status localis: при первичном обращении к дерматологу на коже лица симметрично расширенные сосуды, телеангиэктазии, в области подбородка единичные экзоцербированные папулы. II фототип кожи по Фитцпатрику. Кожный покров туловища, верхних и нижних конечностей — нормальной окраски, свободен от высыпаний.

При дерматоскопии выявлено расширение и разветвление кровеносных сосудов различного калибра, фолликулярные пробки и чешуйки.

Пациентке установлен диагноз: эритематозно-телеангиэктатическая форма розацеа (по классификации, предложенной Национальным обществом розацеа США, стадия I — персистирующая эритема и телеангиэктазии). По шкале диагностической оценки розацеа (ШДОР) — 12 баллов [8].

Консультация психотерапевта: Сознание ясное. Все виды ориентировки сохранены. Бреда, обманов восприятия не выявлено. Контактует охотно, но испытывает затруднения при формулировке жалоб. Сообщает о приступообразно появляющемся зуде в области лица, сравнимом с укусами насекомых. При этом возникает неодолимое желание сильно расчесать зудящий участок кожи. Когда усилением пытается сдерживаться, состояние становится мучительно невыносимым: резко нарастает внутреннее напряжение, может сорваться на окружающих людях, накричать. Максимально может себя сдерживать несколько минут. Отмечает, что зуд обостряется на фоне стрессовых ситуаций. Заранее знает, когда произойдет обострение. На фоне конфликтов и неприятностей усиливается побуждение к расчесыванию кожи. В психическом статусе аффективные нарушения пограничного уровня с обсессивно-фобическими проявлениями. Личность с чертами тревожной мнительности, застреваемости, педантичности и компульсивности. Критика к своему состоянию сохранена. Высказывает желание пройти курс психотерапии.

Заключение: обсессивно-компульсивное расстройство F42. Рекомендован курс когнитивно-поведенческой психотерапии.

Консультация гастроэнтеролога: дискинезия желчевыводящих путей по гипокинетическому типу. Рекомендовано: лечебный стол № 5, 10% раствор сернокислой магнезии по 1 ст. л. 2-4 раза в день за 10-15 мин до еды, настойка женьшеня.

Консультация гинеколога-эндокринолога: патологии не выявлено.

Исследование на Demodex folliculorum: обнаружен.

Назначено лечение: метронидазол гель 0,75% утром, метронидазол крем 1% на ночь наносить под окклюзионную повязку на предварительно очищенную кожу тонким слоем. Пациентке рекомендован уход за кожей с использованием мягкого очищения, увлажняющих и фотопротективных средств, предназначенных для чувствительной кожи. Исключение агрессивных косметологических процедур.

На приеме у дерматолога через 8 недель: пациентка отмечает улучшение, перестало беспокоить жжение в области эритемы. На коже лица симметрично расширенные сосуды, телеангиэктазии. Эритема носит стойкий характер (**рисунок 2**). Папулы, эксфолиации отсутствуют. ШДОР — 10 баллов.

Дерматоскопия: без изменений.

Учитывая выраженные сосудистые изменения лица и незначительный эффект применения метронидазола, пациентке назначен курс фототерапии интенсивным некогерентным пульсирующим светом. Лечение проводилось аппаратом, который пропускает волну длиной 560 нм и имеет возможность изменять число и длительность импульсов, плотность энергии и время задержки между импульсами. Процедуры проводились с периодичностью — раз в месяц. Кожа лица обрабатывалась двумя проходами в шахматном порядке с временным интервалом 2 секунды между импульсами. Размер пятна насадки 8*34 мм². Предварительно на обрабатываемую поверхность накладывался охлажденный гель. Использовалась аппликационная анестезия (**рисунок 3**).

Первые две процедуры проводились на стандартных параметрах, заложенных фирмой-производителем (длительность первого импульса 2,0 мс, длительность второго импульса 4,0 мс и задержка 15 мс). У пациентки было достигнуто клиническое улучшение: эритема приобрела менее выраженный характер, уменьшилась площадь телеангиэктазии, ШДОР — 5 баллов (**рисунок 4**).

Дерматоскопическая картина значительно улучшилась, большую часть расширенных сосудов составили сосуды мелкого калибра, которые остались интактными, в то время как сосуды диаметром более 0,4 мм коагулировались. Учитывая ситуацию, было принято решение увеличить длительность первого



Рисунок 1. Эритема области носогубного треугольника
Figure 1. Erythema of the nasolabial triangle



Рисунок 2. Эритема области носогубного треугольника (через 8 недель)
Figure 2. Erythema of the nasolabial triangle (after 8 weeks)



Рисунок 3. Курс фототерапии
Figure 3. The course of phototherapy

Таблица 1. Схема лечения пациентки N
Table 1. Scheme of treatment of patient N

№ про- цедуры/ № pro- cedure	Программа/ Program	Тип импульсов/ Pulse Type	Длительность 1 импульса (мс)/ Pulse width 1 (ms)	Длительность 2 импульса (мс)/ Pulse width 2 (ms)	Задержка (мс)/ Delay (ms)	Плотность энер- гии (Дж/см²)/ Fluence (J/cm²)
1	Program 1	Двойные/ Double	2,0	4	15	24
2	Program 1	Двойные/ Double	2,0	4	15	26
3	Program1 (User defined pulse type parameter)	Двойные/ Double	2,2	4	15	28
4	Program1 (User defined pulse type parameter)	Двойные/ Double	2,2	4	15	28
5	Program1 (User defined pulse type parameter)	Двойные/ Double	2,4	4	15	28
6	Program1 (User defined pulse type parameter)	Двойные/ Double	2,4	4	15	30

импульса с целью воздействия на сосуды мелкого калибра. Поэтому с третьей по шестую процедуру мы последовательно увеличили длительность первого импульса с 2,0 мс (1 и 2 процедуры) до 2,2 мс (3 и 4 процедуры) и до 2,4 мс (5 и 6 процедуры). Плотность энергии варьировала от 24 до 30 Дж/см². После курса из шести процедур было достигнуто значительное клиническое улучшение: эритема стала незначительной, регресс телеангиэктазии, ШДОР — 1 балл (**рисунки 5 и 5А**).

При дерматоскопии выявлено снижение количества сосудов разного калибра, в том числе и сосудов диаметром менее 0,4мм, уменьшение размеров устьев волосяных фолликулов.
Результаты исследования на *Demodex folliculorum*: отрицательные.
После проведенной терапии пациентка находилась под наблюдением, первый месяц 1 раз в 2 недели, далее каждые полгода. Спустя 24 месяца наблюдался положительный стойкий клинический эффект.



Рисунок 4. Вид эритемы области носогубного треугольника после 2-х процедур фототерапии
Figure 4. Type of erythema of the nasolabial triangle area after 2 procedures of phototherapy



Рисунок 5. Вид эритемы области носогубного треугольника после 6-ти процедур фототерапии
Figure 5. Type of erythema of the nasolabial triangle area after 6 procedures of phototherapy



Рисунок 5А. Вид эритемы области носогубного треугольника после 6-ти процедур фототерапии
Figure 5A. Type of erythema of the nasolabial triangle area after 6 procedures of phototherapy

Обсуждение

Мы представили клинический случай IPL-терапии пациентки с эритематозно-телеангиэктатической формой розацеа с индивидуальным подбором длительности первого импульса и плотности энергии, в результате чего была достигнута длительная клиническая ремиссия.

В 1997 году IPL-система впервые была применена для лечения доброкачественных сосудистых образований кожи [9]. Множество клинических исследований подтверждают эффективность, безопасность и длительных результатов этого метода [9, 10].

В статье Кубановой А.А., Махаковой Ю.Б. описаны результаты эффективности IPL-лечения при изменении плотности энергии в зависимости от подтипа заболевания и фототипа кожи больных [11]. В данном клиническом наблюдении при лечении изменялись не только плотность энергии, но и последовательно увеличивалась длительность первого импульса до 2,4 мс, благодаря чему удалось добиться фототермолиза патологически измененных сосудов диаметром менее 0,4 мм. Параметры длительности первого импульса излучения следует подбирать индивидуально для каждого пациента, учитывая уровень, с которым эпидермис поглощает энергию фотонов (фототип конкретного пациента), а так же мишень, на которую мы хотим воздействовать. При эритематозно-телеангиэктатической форме розацеа в качестве «мишени» используется оксигемоглобин, который содержится в сосудах. Для реализации селективного фототермолиза патологически изменен-

ных сосудов необходимо, чтобы сосуд-мишень имел более высокий коэффициент поглощения излучения по сравнению с хромофорами в окружающих тканях, и время светового воздействия было достаточно коротким, чтобы не допустить необратимого термического повреждения соседних с сосудом-мишенью тканей [12].

Обычно курсовое лечение с помощью IPL-систем проводят на стандартных или эмпирически выверенных параметрах [7,10]. Добиться фототермолиза сосудов диаметром менее 0,4 мм и тем самым повысить результаты IPL-терапии удалось благодаря увеличению времени первого импульса.

Заключение

Мы представили клинический случай лечения пациентки с диагнозом эритематозно-телеангиэктатическая форма розацеа, у которой было достигнуто значительное клиническое улучшение после проведенного курса фототерапии интенсивным пульсирующим светом. В схемах IPL-лечения желательно подбирать индивидуальные параметры длительности первого импульса и плотности энергии, основываясь на особенностях дерматоскопической картины и фототипе кожи каждого пациента.

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. Самцов А.В., Аравийская Е.Р. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Москва, 2015; 23
Samtsov A.V., Araviyskaya E.R. Federal clinical guidelines for managing acne patients. Russian Society of Dermatovenereology and Cosmetology, 2015; 23 [in Russian].
2. Коган Б.Г., Головченко Д.Я. Современные подходы в комплексном лечении пациентов с демодекозом и розовыми угрями. Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. 2011; (1): 38—43
Kogan B.G., Golovchenko D.Ya. Modern approaches in complex treatment of patients with demodicosis and rosacea. Klinicheskaja immunologija. Allergologija. Infektologija. 2011; (1): 38—43 [in Russian].
3. Сайдалиева В.Ш. Эффективность низких доз изотретиноина при лечении больных папуло-пустулезным подтипом розацеа. Лечебное дело. 2012; (2): 88—92
Saydalieva V.Sh. The effectiveness of low doses of isotretinoin in the treatment of patients with papulo-pustular subtype rosacea. Lechebnoe delo. 2012; (2): 88—92. [in Russian].
4. Давыдова А.В., Бакулев А.Л. Исследование личностных особенностей пациентов с розацеа. Саратовский научно-медицинский журнал. 2014; (3): 560-564
Davydova A.V., Bakulev A.L. Issledovanie lichnostnyh osobennostej pacientov s rozacea. Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2014; (3): 560-564 [in Russian].
5. Кубанова А.А., Махакова Ю.Б. Розацеа: диагностика и лечение. Вестник дерматологии и венерологии. 2015; (4): 27-35.
Kubanova A.A., Mahakova Ju.B. Rosacea: diagnosis and treatment. Vestnik dermatologii i venerologii. 2015; (4): 27-35 [in Russian].
6. Гайдина Т.А., Корчажкина Н.Б., Навасардян М.Г., Круглова Л.С. Сравнительная эффективность различных методик лазеротерапии хронических дерматозов. Физиотерапия. Бальнеология и реабилитация. 2011; (2): 37-40.
Gaidina T.A., Korchazhkina N.B., Navasardyan M.G., Kruglova L.S. Comparative effectiveness of different methods of laser therapy for chronic dermatoses. Fizioterapiya. Balneologiya i reabilitatsya. 2011; (2): 37-40 [in Russian].
7. Schroeter C.A., Haaf-von Below S., Neumann H.A. Effective treatment of rosacea using intense pulsed light systems. Dermatol Surg. 2005; 31(10): 1285–1289.
8. Адашкевич В.П., Михалева Е.А. Диагностические показатели дерматологии: гид. Москва. Медицинская книга. 2004; 165 с.
Adaskevich, V.P., Mihaleva E. Diagnosticheskie indeksy v dermatologii [Diagnostic indices in dermatology: a guide]. Moscow, Medical book. 2004; 165 p. [in Russian].
9. Goldman M.P. Treatment of benign vascular lesions with the Photoderm VL high-intensity pulsed light source. Adv. Dermatol. 1997; 13: 503—21.
10. Papageorgiou P., Clayton W., Norwood S. et al. Treatment of rosacea with intense pulsed light: significant improvement and long-lasting results. Br. J. Dermatol. 2008; 159 (3): 628—32.
11. Кубанова А.А., Махакова Ю.Б. Лечение больных розацеа широкополосным импульсным световым излучением с технологиями гладкий импульс и рециркуляция фотонов. Вестник дерматологии и венерологии. 2015; (4): 51-59.
Kubanova A.A., Mahakova Ju.B. Treatment of patients with rosacea with broadband pulsed light radiation with smooth pulse and photon recirculation technologies. Vestnik dermatologii i venerologii. 2015; (4): 51-59 [in Russian].
12. Goldberg D.J. Current Trends in Intense Pulsed Light. The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology. 2012; 5(6): 45-53.

A

Статья получена/Article received 16.10.2017 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
01.12.2017 г.

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ РОЗАЦЕА (Москва – 2013)

Наружное лечение является предпочтительным для всех типов розацеа, за исключением гипертрофического, при котором наиболее эффективными оказываются хирургическое лечение и системные синтетические ретиноиды.

При эритематозно-телеангиэктатическом подтипе применяется азелаиновая кислота, а также лазерные технологии.

При папуло-пустулезном подтипе от легкой до умеренной степени тяжести рекомендуется азелаиновая кислота, метронидазол, или короткий курс антибактериальных препаратов.

При тяжелом течении папуло-пустулезной розацеа рекомендуют 4-х недельный курс доксициклина с последующим уменьшением дозы на 50%. Показаны также низкие дозы изотретиноина.

При начальных проявлениях фиматозного подтипа розацеа наиболее эффективна монотерапия изотретиноином, в дальнейшем требуется хирургическое иссечение пораженных тканей.

При офтальморозацеа рекомендуют препараты фузидиевой кислоты и метронидазола на края век, системные тетрациклины, искусственные слезы.

Е.В. Яковлева*¹, О.В. Мысовская², О.С. Лобанова¹

¹ — ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета, Саратов, Россия

² — ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница № 9», Саратов, Россия

ТРАНЗИТОРНАЯ ГЛОБАЛЬНАЯ АМНЕЗИЯ У БОЛЬНОЙ С ГИПЕРТОНИЧЕСКИМ КРИЗОМ

E.V. Yakovleva*¹, O.V. Mysovskaya², O.S. Lobanova¹

¹ — Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation State Educational Institution Of Higher Professional Education Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

² — SIH «Saratov City Clinical Hospital № 9», Saratov, Russia

TRANSIENT GLOBAL AMNESIA IN A PATIENT WITH HYPERTENSIVE CRISIS

Резюме

Термин транзиторная глобальная амнезия был введен в клиническую практику Fisher и Adams в 1964 году для обозначения внезапного развития преходящих нарушений всех видов памяти с утратой возможности запоминания, ретроградной амнезией и воспроизведением происходящих событий при сохранности сознания. Распространенность транзиторной глобальной амнезии составляет 5-10 случаев на 100000 населения в год, однако истинная частота ее развития неизвестна, так как нарушения памяти носят преходящий характер, больные не всегда обращаются к врачу в момент развития амнезии. Развитию амнезии может предшествовать физическое напряжение, эмоциональный стресс, воздействие чрезмерно выраженного температурного фактора, боль, половой акт, проба Вальсальвы. Транзиторная глобальная амнезия представляет интерес не только для неврологической, но и для терапевтической практики, поскольку ее развитие возможно при наличии артериальной гипертензии, открытого овального окна, нарушениях проводимости, пролапсе митрального клапана. В статье приводится клиническое наблюдение транзиторной глобальной амнезии у пациентки 57 лет, госпитализированной в связи с гипертоническим кризом и утратой способности запоминать новую информацию. Развитию гипертонического криза и амнезии предшествовала чрезмерная для больной физическая нагрузка в фитнес клубе. Диагностика транзиторной глобальной амнезии основывалась на наличии информации от свидетелей приступа, остром начале антероградной амнезии, сохранности сознания и личностной идентичности, исключении острого нарушения мозгового кровообращения, острой гипертонической энцефалопатии, черепно-мозговой травмы, эпилепсии, а также кратковременности эпизода амнезии. Отмечены типичные черты развития транзиторной глобальной амнезии: развитие у женщины пожилого возраста после чрезмерного физического напряжения, купирование расстройства мнестических функций в течение суток без восстановления памяти на период амнезии, благоприятный исход, подтвержденный в ходе двухлетнего периода наблюдения. Данное клиническое наблюдение представляется интересным, так как расширяет терапевтические представления о церебральных проявлениях гипертонических кризов.

Ключевые слова: транзиторная глобальная амнезия, гипертонический криз

Для цитирования: Яковлева Е.В., Мысовская О.В., Лобанова О.С. ТРАНЗИТОРНАЯ ГЛОБАЛЬНАЯ АМНЕЗИЯ У БОЛЬНОЙ С ГИПЕРТОНИЧЕСКИМ КРИЗОМ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(1): 77-80. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-77-80

Abstract

Transient global amnesia was established by Fisher et Adams in 1964 for phenomena characterized by the sudden onset of all types memory loss, retrograde amnesia and the inability to form new memories and to recall the recent past. The incidence of TGA is 5 to 10 people per 100,000 worldwide but the real incidence is unknown because the episodes of memory loss are temporary and many patients don't go to see a doctor at the time of attack. The triggers of TAG are physical activity, sexual intercourse, pain, Valsalva maneuver etc. In routine clinical practice TAG is more important for neurologists. But this problem is also interesting for therapists because TAG could be developed in patients with arterial hypertension, foramen ovale, mitral valve prolapse and heart blocks. We present a 57-year-old female with TAG. She was admitted to the hospital due to hypertensive crisis and an impaired ability to retain new information that started after physical activity. The diagnosis of TAG was based on information from attacks witnesses, the sudden onset of anterograde amnesia, normal cognition of the patient and short duration of attack. Also, the patient had no features of stroke, acute hypertensive encephalopathy, epilepsy and alcohol blackout. TAG is more typical for females over 50 years, all symptoms start after physical activity and resolve within 24 hours. It is characterized by reversibility of all symptoms and good prognosis of 2 years of follow-up.

Key words: transient global amnesia, hypertensive crisis

For citation: Yakovleva E.V., Mysovskaya O.V., Lobanova O.S. TRANSIENT GLOBAL AMNESIA IN A PATIENT WITH HYPERTENSIVE CRISIS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(1): 77-80. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-77-80

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-77-80

АД — артериальное давление, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТГА — транзиторная глобальная амнезия, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма

Гипертонический криз может сопровождаться развитием такой цереброваскулярной патологии, как гипертоническая энцефалопатия, транзиторная ишемическая атака, мозговой инсульт, субарахноидальное кровоизлияние. В литературе имеются данные о возможности развития при артериальной гипертонии транзиторной глобальной амнезии (ТГА) [1, 3, 12]. Термин ТГА был введен в клиническую практику Fisher и Adams в 1964 году для обозначения внезапного развития преходящих нарушений всех видов памяти с утратой возможности запоминания, ретроградной амнезией и воспроизведением происшедших событий при сохранности сознания [2]. Распространенность ТГА составляет 5-10 случаев на 100000 населения в год [8], однако истинная частота неизвестна, так как нарушения памяти носят преходящий характер, больные не всегда обращаются к врачу в момент развития амнезии. ТГА чаще развивается у женщин среднего и пожилого возраста, соотношение женщин и мужчин составляет 4:1 [2, 8]. Развитию амнезии может предшествовать физическое напряжение, эмоциональный стресс, воздействие чрезмерно выраженного температурного фактора, боль, половой акт, проба Вальсальвы [1, 3, 11, 15]. Длительность эпизода амнезии составляет от нескольких часов до суток [1, 4, 8]. Обсуждается связь патофизиологических механизмов ТГА с развитием локального вазоспазма, возможной микроэмболией интракраниальных сосудов и гипоперфузией участков мозга, контролирующих мнестические функции, затруднением венозного оттока из полости черепа [3, 4, 9, 16]. Развитие ТГА может быть обусловлено особой селективной уязвимостью к метаболическому и оксидативному стрессу сектора Ca1 аммонова рога гиппокампа, играющего важную роль в процессе консолидации памяти [2]. Исход ТГА в большинстве случаев благоприятный, реже наблюдаются повторные приступы амнезии или мозговой инсульт [1, 10, 14]. Несмотря на доброкачественное течение, ТГА остается одним из самых интригующих синдромов в клинической неврологии в связи с его внезапным началом и не вполне ясным патогенезом [7]. ТГА представляет интерес не только для неврологической, но и для терапевтической практики, поскольку случаи ее развития описаны при наличии артериальной гипертонии, открытого овального окна, нарушениях проводимости, пролапсе митрального клапана [5, 6, 15].

Представляем клиническое наблюдение развития ТГА у больной с гипертоническим кризом. Пациентка М., 57 лет, поступила в неврологическое отделение с жалобами на умеренно выраженную головную боль

диффузного характера. При сборе анамнеза удалось выяснить, что последние 3 года у пациентки наблюдались эпизодические (не чаще 3 раз в год) подъемы АД до 140 и 90 мм рт.ст., возникающие на фоне стресса и переутомления. Антигипертензивные препараты (эналаприл 10 мг) больная принимала только в периоды ухудшения, регулярного приема не было. Пациентка по профессии врач, стремилась вести здоровый образ жизни, два раза в неделю на протяжении трех лет занималась калланетикой; вредных привычек не имела. Наличие эпилепсии в анамнезе больная и родственники отрицали. В день госпитализации пациентка после занятия калланетикой решила остаться на занятие аэробикой и силовую тренировку, при выполнении которой неоднократно отмечала появление чувства жара, проходящего во время отдыха. Когда пациентка вернулась домой, родственники обратили внимание на ее необычное поведение: она была растерянна, не могла ответить на вопрос о причине прихода на 3 часа позже обычного времени, не помнила о событиях, произошедших в конце спортивных занятий и после них (как переоделась после занятий, как пришла домой). При повторном телефонном звонке одного и того же человека пациентка не помнила, что разговаривала с ним несколько минут назад; задавала родственникам одни и те же вопросы, при этом была неспособна запомнить ответы на них. Родственники позвонили тренеру и убедились, что она действительно находилась на нескольких занятиях в фитнес клубе. По рекомендации знакомого врача было измерено АД, оно оказалось повышенным до 200 и 140 мм рт.ст., что послужило поводом для вызова скорой помощи. Врачом бригады скорой помощи на догоспитальном этапе внутривенно введен эналаприлат. С подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) больная была госпитализирована в неврологическое отделение городской больницы. При осмотре: пациентка нормального телосложения, ИМТ 22 кг/м², кожный покров (в том числе головы) без повреждений, обычной окраски и влажности, тоны сердца ритмичные, ЧСС 68 в минуту, АД 170 и 100 мм рт. ст. Пациентка верно называла свое имя, возраст, место работы, узнавала родственников, но не могла описать событий после окончания тренировки, не ориентировалась во времени, не могла назвать год, месяц, дату. Проявлениями ретроградной амнезии явились частичные нарушения автобиографической эпизодической памяти на некоторые события личной жизни. Обращало внимание наличие нарушений словесно-логической памяти, образной зрительной памяти. Пациентка переспра-

шивала, что с ней случилось, неоднократно задавала вопросы о своем здоровье, не запоминая ответы на них, не узнавала дежурного врача при повторных осмотрах. При этом она правильно выполняла привычные действия, команды врача при обследовании, правильно ориентировалась в помещении. Пациентка критически относилась к своему заболеванию, отчетливо осознавала появившуюся проблему с запоминанием, что сопровождалось выраженной растерянностью и тревожностью. При осмотре врачом очаговых неврологических расстройств, нарушений речи не выявлено, исключена черепно-мозговая травма. С целью исключения развития ОНМК выполнена спиральная компьютерная томография головного мозга, установлено наличие умеренно выраженной субатрофии вещества головного мозга, признаки нарушения венозного оттока по поверхностным венам головного мозга. При триплексном сканировании магистральных артерий головы на экстракраниальном уровне найдены признаки диффузных атеросклеротических изменений в стенках сосудов брахиоцефального ствола с показателями кровотока в пределах возрастной нормы, признаки экстравазального влияния на позвоночные артерии с нарушениями венозного оттока, эктазия правой яремной вены. Результаты электроэнцефалографии показали наличие биоэлектрической активности головного мозга дезорганизованного типа, при этом эпилептиформной активности, очагов патологической активности не зарегистрировано. При рентгенографии шейного отдела позвоночника выявлены признаки остеохондроза межпозвонкового диска C4-5. На ЭКГ, снятой при поступлении, синусовый ритм с частотой 75 в минуту, электрическая ось сердца расположена нормально. При суточном мониторинге ЭКГ, проведенном на третий день пребывания в стационаре, зарегистрированы редкие политопные наджелудочковые экстрасистолы, нарушений проводимости не зафиксировано. Суточное мониторирование АД проведено на 5 суток на фоне антигипертензивной терапии. По результатам исследования средние показатели систолического и диастолического АД, вариабельность АД в дневное и ночное время, суточный индекс для систолического АД соответствовали норме (диппер), суточный индекс для диастолического АД изменен по типу овердиппер. Эхокардиография показала наличие диастолической функции левого желудочка по релаксационному типу, что может объясняться наличием артериальной гипертонии. По данным офтальмоскопии диск зрительного нерва бледно-розовый, артерии умеренно сужены, установлено наличие миопии средней степени обоих глаз. При УЗИ почек патологии не выявлено. Результаты лабораторных исследований, выполненных в полном соответствии со стандартами обследования, соответствовали нормальным значениям. На фоне лечения сульфатом магния 25% 10 мл внутривенно, церебролизин 10 мл внутривенно, мексидолом 5% 6 мл внутривенно, эналаприлом 10 мг, арифеном

2,5 мг в сутки, курантилом 75 мг, кардиомагнилом 75 мг наблюдалась положительная динамика. Через 24 часа отмечено достижение целевых значений АД с последующей стойкой нормализацией. В этот же временной период наблюдался регресс ретроградной амнезии, полностью восстановилась способность к запоминанию текущих событий, а также слуховой, зрительной, вкусовой памяти. Память на события в период заболевания не восстановилась.

Проведенное обследование позволило исключить ОНМК, транзиторную эпилептическую амнезию, черепно-мозговую травму. Не было оснований и для заключения о развитии острой гипертонической энцефалопатии, так как отсутствовали характерные клинические проявления (интенсивная головная боль, тошнота и рвота), не было признаков отека вещества головного мозга. Диагностическое заключение о развитии ТГА основывалось на общепринятых критериях [13]: наличии информации от свидетелей приступа, остром начале антероградной амнезии (нарушение способности запоминать новую информацию и отсутствие воспоминания о событиях, происходивших после развития церебральной дисфункции), ретроградной амнезии (нарушение способности вспоминать информацию до болезни), отсутствии других когнитивных нарушений, сохранности сознания и личностной идентичности, отсутствии очаговой неврологической симптоматики, исключении других причин амнезии, кратковременности эпизода амнезии. Гипертонический криз был расценен как осложненный на основании того, что в международной классификации болезней X пересмотра ТГА классифицируется как транзиторный церебральный приступ и родственные синдромы (G45).

После выписки пациентка в течение 2 лет амбулаторно наблюдается у кардиолога и невролога. В течение первых 2 месяцев отмечалась тревожность из-за страха повторения амнезии. Через 2 месяца пациентка преодолела страх, возобновила занятия калланетикой, но интенсивных физических нагрузок избегает. На фоне регулярного приема лозартана в суточной дозе 50 мг достигнуто целевое АД, отмечается хорошее самочувствие. За время наблюдения повторных эпизодов ТГА не наблюдалось.

В представленном клиническом наблюдении можно выделить типичные черты развития ТГА: развитие у женщины пожилого возраста после чрезмерного физического напряжения, купирование расстройства мнестических функций в течение суток без восстановления памяти на период амнезии, благоприятный исход. Наличие у больной эктазии правой внутренней яремной вены также довольно типично для ТГА, поскольку клапанная недостаточность внутренней яремной вены наиболее четко ассоциируется с ТГА [5, 6]. С учетом того, что ТГА может развиваться как после чрезмерного физического усилия, так

и на фоне подъема АД без предшествующей физической нагрузки, остается не вполне ясным, связано ли развитие ТГА исключительно с гипертоническим кризом или то и другое было спровоцировано чрезмерным физическим усилием и совпало по времени. Однако в любом случае данное клиническое наблюдение представляется интересным, так как расширяет терапевтические представления о церебральных проявлениях гипертонических кризов.

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. Григорьева В.Н., Нестерова В.Н., Сорокина Т.А. Транзиторная глобальная амнезия в практике невролога приемно-диагностического отделения сосудистого центра. Неврологический журнал. 2014; 3:13-20.
Grigoryeva V.N., Nesterova V.N., Sorokina T.A. Transitory global amnesia in the practice of a neurologist in emergency room of stroke center. Neurological Journal. 2014; 3: 13-20 [In Russian]

2. Мироненко Т.В., Мироненко М.О., Смирнова М.П., Жукова И.Ю. Транзиторная глобальная амнезия. Український неврологічний журнал. 2012; 4: 9-15.
Myronenko T.V., Myronenko M.O., Smirnova M.P., Zhukova I.Yu. Transient global amnesia Ukrainian Neurological Journal. 2012; 4: 9-15.

3. Akkawi K., Agosti C., Anzola G. et al. Transient global amnesia a clinical and sonographic study. Eur. Neurol. 2003; 5: 67-71.

4. Akkawi K., Agosti C., Rozzini L. et al. Transient global amnesia and disturbance of venous flow patterns. Lancet. 2001; 357: 957-959.

5. Baracchini C., Tonello S., Fanina F et al. Jugular venus in transient global amnesia:innocent bystanders. Stroke. 2012; 43: 2289-2292.

6. Bartsh I., Affre K., Deuschl G., Evolution of transient global amnesia. Ann. Neurol. 2007; 62: 475-480.

7. Bartsch T., Deuschl G. Transient global amnesia: functional anatomy and clinical implications. Lancet Neurol. 2010; 9: 205-214.

8. Hunter G. Transient global amnesia. Neurol. Clin. 2011; 29(4): 1045-54.

9. Jager I., Slabo K., Griebel M. Selective disruption of hippocampus-mediated recognition memory processes after episodes of transient global amnesia. Neuropsychologia. 2009; 47: 70-76.

10. Lee H.G., Kim J.N., Weon G.C. Diffusion-Weighted imaging in transient global amnesia exposes the CA 1 region of the hippocampus. Neuroradiology. 2007; 48: 481-487.

11. Leman A.L., Boniface S.G., Hodges I.R. Transient epileptic amnesia a description of the clinical and neuropsychological features in 10 cases and a review of the literatures. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.1998; 64: 435-443.

12. Lewis S.L. Actiology of transient global amnesia. Lancet. 1998; 352: 397-399.

13. Owen D., Paranandi B., Sivakumar R., Seevaratnam M. Classical diseases revisited: transient global amnesia. Postgrad. Med.J. 2007; 83: 236-239.

14. Sedlaczek O., Hirsch J.G., Grips E. Detection of delayed focal MR changes in the lateral hippocampus in transient global amnesia. Neurology 2004; 62: 2165-2170.

15. Westmacott R., Silter F.L., McAndrews M.P. Understanding medial temporal activation in memory tasks: evidence from fMRI of encoding and recognition in a case of transient global amnesia. Hippocampus. 2008; 18: 317-325.

16. Yang Y., Kim S., Kim J.N., Ischemic evidence of transient global amnesia: location of the lesion in the hippocampus. J. Clin. Neurol. 2008; 4(2): 59-66.

А

Статья получена/Article received 19.12.2017 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication 09.01.2018 г.

РЕКОМЕНДАЦИИ АМЕРИКАНСКОГО КОЛЛЕДЖА КАРДИОЛОГОВ
(АСС)/АМЕРИКАНСКОЙ АССОЦИАЦИИ СЕРДЦА (АНА)
(опубликованы в 2017 г.)

КЛАССИФИКАЦИЯ УРОВНЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Согласно обновленным рекомендациям уровень «нормального» систолического АД не должен превышать 120 мм рт.ст., при этом АД от 130/80 до 139/89 мм рт.ст. должно рассматриваться как артериальная гипертензия (АГ) 1 стадии, а величина АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. является АГ 2 стадии (таблица 1).

Таблица 1. Категории артериального давления у взрослых

Категория АД	Систолическое АД, мм рт.ст.		Диастолическое АД, мм рт.ст.
Нормальное	<120	и	<80
Повышенное	120-129	и	<80
Артериальная гипертензия			
Стадия 1	130-139	или	80-89
Стадия 2	≥ 140	или	≥ 90