

ВРАЧ

ежемесячный научно-практический и публицистический журнал

Издается с мая 1990 года

№ 8

XIX век



XX век



XXI век



Авторитет и традиции — из века в век

- Перспективы научных исследований в области неспецифической профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи
- Венозная тромбоземболия: многогранность факторов риска
- Лидеры продаж безрецептурных препаратов и проблемы их безопасности
- Распространенность и диагностика биполярного аффективного расстройства II типа
- О «парадоксе ожирения» в выживаемости после коронарного шунтирования
- Патогенетическое лечение диабетической нейропатии
- Разрешимые трудности при диагностике дефицита железа и железodefицитной анемии у детей
- Эпидемиология геморрагической лихорадки с почечным синдромом

август 2014



ИЗДАТЕЛЬСКИЙ
ДОМ
«РУССКИЙ ВРАЧ»

www.rusvrach.ru

Эффективной мерой защиты от гриппа и его осложнений является вакцинация

Ультрикс® | ФОРТ

Российская вакцина последнего поколения для профилактики гриппа



Технология

Российское производство полного цикла с соблюдением требований и норм GMP (надлежащей производственной практики)

Состав

Соответствует рекомендациям ВОЗ – содержит по 15 мкг гемагглютинаина каждого штамма вируса гриппа (А/Н1N1, А/Н3N2, В)

Результат

Доказана эпидемиологическая эффективность и безопасность в результате масштабных клинических исследований с участием свыше 10 тысяч добровольцев*

Применение

Однократное введение вакцины Ультрикс® формирует стойкий длительный иммунитет

www.fort-bt.ru

* Исследовательские центры :
- НИИ гриппа, г. Санкт-Петербург
- НИИ вакцин и сывороток
им. И.И. Мечникова РАМН, г. Москва

- НИИ эпидемиологии и микробиологии
им. Г.Н. Габричевского МЗ России, г. Москва
- Пермская Государственная Медицинская Академия, г. Пермь
- Сибирский Государственный Медицинский Университет, г. Томск

127254, Москва, ул. Добролюбова,
д. 3, стр. 1, оф. 103

тел.: 495 604 4856
факс: 495 604 4857

390000, Рязань,
ул. Новослободская, д. 20а

тел.: 4912 701 500
факс: 4912 701 501

ФОРТ

В номере

Актуальная тема

В. Акимкин

Перспективы научных исследований в области неспецифической профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи

2

О. Васильцева, И. Ворожцова, Р. Карпов
Венозная тромбоземболия: многогранность факторов риска

5

Лекция

И. Агаркова, С. Бабанов

Профессиональные поражения репродуктивной системы у женщин

9

Ю. Васильев

Направления совершенствования вакцин против гриппа

12

М. Дробижев, А. Федотова, С. Кикта

Боль, мультиморбидность, индекс массы тела и депрессия: результаты корреляционного анализа

15

А. Ушкалова, Е. Костюкова, С. Мосолов

Распространенность и диагностика биполярного аффективного расстройства II типа

19

Проблема

Л. Эфрос, И. Самородская

О «парадоксе ожирения» в выживаемости после коронарного шунтирования

24

Фармакология

А. Байда, О. Позднякова, К. Байда и др.

Патогенетическое лечение диабетической нейропатии

29

Б. Жидких

Эффективность Афобазола в лечении кардиологических больных

32

Г. Сыртланова, Д. Хунафина, Ф. Камиллов

Гипергомоцистеинемия при геморрагической лихорадке с почечным синдромом

37

Б. Валентинов, Э. Наумова

Коронатера как перспективное средство лечения сердечно-сосудистых заболеваний

40

М. Дадаев

Применение Гипоксена в комплексной терапии при хроническом обструктивном бронхите

42

Д. Трухан, Л. Тарасова

Особенности клиники и лечения острых респираторных вирусных инфекций в практике врача-терапевта

44

Из практики

Л. Стрижаков, П. Новиков, Е. Жабина и др.

Зоинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Черга-Страусса) у больной с наследственной гипертрофической кардиомиопатией

47

О. Воскресенская, И. Дамулин

Легкая черепно-мозговая травма

51

С. Болевич, Е. Силина, А. Орлова и др.

Особенности свободнорадикальных процессов при хронической ишемии головного мозга

53

М. Костинов, А. Тарасова

Клиническая безопасность и иммунологическая эффективность отечественной вирусомальной противогриппозной вакцины Ультрикс®

58

Ю. Винник, А. Егорова, Е. Серова и др.

Оперативное лечение острого калькулезного холецистита во II триместре беременности

62

Л. Пушко, Д. Овсянников, М. Кантемирова и др.

Вторичная почечная артериальная гипертензия у ребенка с синдромом Элерса-Данло

64

Н. Вербовая, И. Капралова, А. Вербовой

Содержание остеопротегерина и адипокинов при гипотиреозе у женщин

66

Т. Казюкова, А. Алиева, В. Русакова и др.

Разрешимые трудности при диагностике дефицита железа и железodefицитной анемии у детей

70

М. Петрова, С. Прокопенко, О. Еремина и др.

Применение цитиколина после операции коронарного шунтирования

75

В. Мишагин

Эндонорм® в лечении гипотиреоза

78

Для диагноза

С. Петров, С. Серегин, А. Клишкин

Особенности врожденного иммунитета беременных на фоне гестационного пиелонефрита

81

Здравоохранение

А. Мартыненко, Г. Томилка, Ю. Сидельников

Эпидемиология геморрагической лихорадки с почечным синдромом на юге Хабаровского края

84

УЧРЕДИТЕЛИ:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Главный редактор

академик РАН И.Н. ДЕНИСОВ

Редакционная коллегия:

профессор Е.Н. БЕЛЯЕВ

профессор О.В. ВОРОБЬЕВА

профессор К.И. ГРИГОРЬЕВ

академик РАН В.Т. ИВАШКИН

профессор Ж.Д. КОБАЛАВА

академик РАН Ф.И. КОМАРОВ

академик РАН Н.А. МУХИН

(заместитель главного редактора)

член-корреспондент РАН Г.А. ОНОПРИЕНКО

профессор Г.М. ПЕРФИЛЬЕВА

академик РАН В.И. ПОКРОВСКИЙ

академик РАН А.Н. РАЗУМОВ

академик РАН А.М. СТОЧИК

академик РАН В.П. ФИСЕНКО

(заместитель главного редактора)

профессор С.С. ЯКУШИН

Редакционный совет:

академик РАН А.А. БАРАНОВ

профессор П.Г. БРЮСОВ

профессор О.А. ГИЗИНГЕР

доктор медицинских наук Р.М. ГРИГОРЯН

академик РАН И.И. ДЕДОВ

академик РАН Н.Ф. ИЗМЕРОВ

профессор Ф.В. КОНДРАТЬЕВ

академик РАН А.Ф. КРАСНОВ

доктор медицинских наук М.М. КУЗЬМЕНКО

академик РАН В.Г. КУЖЕС

академик РАН М.А. МЕДВЕДЕВ

профессор Ю.А. МЕДВЕДЕВ

академик РАН Р.Г. ОГАНОВ

академик РАН Р.В. ПЕТРОВ

академик РАН Г.А. РЯБОВ

академик РАН Г.М. САВЕЛЬЕВА

профессор В.К. ТАТОЧЕНКО

академик РАН В.И. ЧИССОВ

академик РАН А.Г. ЧУЧАЛИН

профессор В.И. ШУМСКИЙ

Решением Президиума ВАК журнал «Врач» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук. Журнал включен в Российский индекс научного цитирования

Журнал зарегистрирован
Министерством печати и информации РФ
Регистрационный номер 0110326 от 23.02.93
Выходит ежемесячно

Полное или частичное воспроизведение или размножение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения Издательского дома «Русский врач»

Редакция не имеет возможности возвращать рукописи

За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет



Издатель: Издательский дом «Русский врач»
Генеральный директор Г. Зольникова

НОМЕР ГОТОВИЛИ:

Директор по маркетингу и рекламе Н. Данилова

Выпускающий редактор В. Иконникова

Редакторы Г. Суворова, В. Шестопалова

Корректор Л. Чувчера

Верстка Р. Саргсян

Набор Т. Пониткова

Дата выхода в свет 25.08.14.

Формат 60x90/8. Бумага мелованная 80 г/м²

Печать офсетная. Печ.л. 11. Цена свободная.

Тираж 14 000. Заказ 22. Отпечатано в ИП «Пушкарев С.В.»

127550, Москва, Дмитровское ш., д. 39, корп. 1

E-mail: redvrach@rusvrach.ru

Редакция: (499) 246-8486

Секретариат: (495) 789-9272

Отдел рекламы: (499) 246-8402

Отдел подписки: (499) 246-7983

Web-site: www.rusvrach.ru

Адрес редакции и Издателя:

119048, Москва, ул. Усачева, д. 11, корп. 17
1 этаж

Для корреспонденции:

119048, Москва, ул. Усачева, д. 11, корп. 17
1 этаж

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 71425

ПЕРСПЕКТИВЫ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

В. Акимкин¹⁻³, член-корреспондент РАН, профессор

¹НИИ дезинфектологии, Москва

²Центральный НИИ эпидемиологии, Москва

³Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

E-mail: vgakimkin@yandex.ru

Рассмотрены некоторые направления перспективных научных исследований в области неспецифической профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

Ключевые слова: инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, устойчивость микроорганизмов к дезинфицирующим средствам и кожным антисептикам, механизмы устойчивости, секвенирование генома, антибиотикорезистентность, бактериофаги, биологические дезинфектанты.

Профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), является одной из глобальных мировых проблем. На ее решение направлена сегодня деятельность многочисленных ученых, практиков здравоохранения и большинства крупных компаний, представляющих свою продукцию и услуги на мировом рынке.

Социальный и экономический ущерб, ежегодно причиняемый ИСМП мировому сообществу, трудно переоценить. Так, по данным официальной статистики, в США от ИСМП ежегодно страдают более 2 млн пациентов, погибают 88 тыс., ежегодный экономический ущерб составляет 4–10 млрд долларов; в Великобритании из-за ИСМП длительность стационарного лечения увеличивается на 3,6 млн дней, а ежегодный экономический ущерб от них – около 1 млрд фунтов стерлингов [1–3].

К сожалению, в Российской Федерации отсутствуют обобщенные достоверные статистические сведения о конкретном социальном и экономическом ущербе от ИСМП, есть лишь определенные представления о его масштабах, которые базируются на результатах исследований отечественных ученых. Показано, что ИСМП поражают 5–10% пациентов, находящихся в стационарах, и занимают 10-е место в ряду причин смертности населения. В России, по данным официальной статистики, ежегодно регистрируется примерно 25–30 тыс. случаев ИСМП (0,7–0,8 на 1000 пациентов), однако отечественные исследователи считают, что на самом деле ИСМП переносят не менее 2–2,5 млн человек (т.е. учету подлежит не более 1–5% реальной заболеваемости!). В разных группах населения в связи с действием различных факторов частота возникновения ИСМП неодинаковая. Особенно уязвимы новорожденные, пожилые люди, пациенты с

тяжелым течением основной патологии и множественными сопутствующими заболеваниями, лица, подвергающиеся агрессивным и инвазивным медицинским манипуляциям, трансплантации органов и т.п. В этих группах показатели заболеваемости ИСМП значительно выше [2].

Пациенты с ИСМП находятся в стационаре в 2–3 раза дольше, чем аналогичные пациенты без признаков инфекции. В среднем на 10 дней задерживается их выписка, в 3–4 раза возрастает стоимость лечения и в 5–7 раз – риск летального исхода. Экономический ущерб, причиняемый ИСМП, значителен: в России эта цифра, официально не изменяясь уже более 15 лет, предположительно составляет 10–15 млрд руб. в год. Однако приблизительно одинаковое число реальных случаев ИСМП в России и США позволяет сделать вывод о недоучете экономического ущерба от ИСМП в России в 30–50 раз [2]. ИСМП существенно снижают качество жизни пациентов и ухудшают репутацию лечебно-профилактической организации (ЛПО).

Интенсивное развитие высокотехнологичных, инвазивных методов диагностики и лечения в сочетании с широким распространением микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью определяет необходимость непрерывного совершенствования систем надзора и контроля за ИСМП.

В нашей стране впервые на государственном уровне основные направления профилактики ИСМП были сформулированы в 1999 г. в программном документе «Концепция профилактики внутрибольничных инфекций», который определил стратегию научных исследований на последующее десятилетие, задачи разработки нормативного, правового обеспечения, внедрения передовых методов профилактики в практику. Сейчас в России принята и действует Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (2011), разработанная специалистами Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, известными учеными и организаторами здравоохранения и определяющая цель, принципы, общую архитектуру, основные направления совершенствования национальной системы профилактики ИСМП, механизмы обеспечения ее функционирования, а также ожидаемый социально-экономический эффект.

Важнейшей основой практической реализации положений современной Национальной концепции профилактики ИСМП является ее научная составляющая. Профилактика ИСМП – междисциплинарное научное направление, исследующее закономерности развития эпидемического процесса в ЛПО при разных нозологических формах ИСМП, особенности этиологии и свойства возбудителей, обуславливающие развитие инфекционных заболеваний у пациентов и медицинского персонала, условия и факторы (медико-биологические, гигиенические, организационные, лечебно-диагностические и пр.), способствующие или препятствующие появлению и распространению ИСМП в учреждениях здравоохранения, и одновременно – сфера практической деятельности по разработке и реализации профилактических и противоэпидемических мероприятий, призванных обеспечить безопасность пребывания больных в ЛПО и условий труда медицинских работников.

Развитие научных исследований в соответствии с основными направлениями Концепции предусматривает:

- совершенствование методологии, технологии эпидемиологического надзора и контроля ИСМП в ЛПО разных профилей;

- разработку эпидемиологической классификации ИСМП;
- изучение:
 - особенностей проявлений ИСМП в ЛПО разных профилей в современных условиях;
 - механизмов, факторов и условий развития эпидемического процесса при разных нозологических формах ИСМП на современном этапе;
 - структуры и динамических изменений популяций бактериальных, вирусных и паразитарных патогенных агентов в ЛПО разных профилей;
- совершенствование подходов и методов обеспечения биологической безопасности в ЛПО (в том числе – высокого риска инфицирования), сохранения здоровья медицинского персонала;
- разработку средств и методов диагностики ИСМП;
- совершенствование подходов и методов многоуровневой профилактики ИСМП;
- повышение эффективности дезинфекционных и стерилизационных мероприятий;
- совершенствование методов лечения ИСМП;
- разработку критериев профессионального инфицирования персонала;
- оценку социального и экономического ущерба от ИСМП, эффективности мероприятий по их профилактике [2, 3].

В рамках данной статьи рассмотрены лишь некоторые направления перспективных научных исследований, исходя из вышеперечисленных аспектов изучения проблемы ИСМП.

Возбудитель инфекции – одно из основных звеньев эпидемического процесса. Следует подчеркнуть, что в отношении практически всех нозологических форм ИСМП не существует специфических мер профилактики, и поэтому основу системы профилактики определяют дезинфекционные и стерилизационные мероприятия. Ввиду этого устойчивость возбудителей ИСМП к антибактериальным препаратам, включая антибиотики, дезинфицирующие средства (ДС) и кожные антисептики, находится в центре пристального внимания ученых и специалистов практического здравоохранения многих стран. Устойчивость микроорганизмов к ДС изучается на протяжении ряда лет. Установлено наличие устойчивости к разным группам дезинфектантов у разных видов микроорганизмов. Знания о механизмах устойчивости микроорганизмов варьируют от выявления генетических аспектов ее формирования к четвертично-аммониевым соединениям (ЧАС) и кислородсодержащим ДС до отсутствия достоверных представлений и только описания феномена резистентности. Еще меньше информации о распространенности устойчивости и влиянии разных факторов на ее формирование [4–6].

В условиях нарастания устойчивости возбудителей к антибактериальным средствам назрела необходимость глубокого всестороннего ее изучения и осуществления ее мониторинга. Необходимость изучения устойчивости микроорганизмов к ДС и кожным антисептикам и ее динамического наблюдения обусловлена рядом факторов: ростом заболеваемости ИСМП; широким распространением госпитальных штаммов; большим арсеналом адаптационных механизмов, характерных для условно-патогенных микроорганизмов; расширением спектра применяемых ДС; отсутствием единой стратегии применения дезинфектантов в практическом здравоохранении и др. [7].

Чувствительность микрофлоры к применяемым ДС в настоящее время может рассматриваться как один из основных

факторов, влияющих на качество и эффективность дезинфекционных мероприятий в ЛПО. Чувствительность микроорганизмов к ДС может варьировать в зависимости от типа ЛПО, особенностей соблюдения противоэпидемического режима, политики применения ДС. Способность микроорганизмов адаптироваться к воздействию неблагоприятных факторов, в том числе к применяемым в ЛПО ДС, обуславливает возможность формирования устойчивых госпитальных штаммов. В последние годы в России создались определенные условия для использования заведомо неэффективных режимов применения ряда ДС.

Одно из научно обоснованных направлений борьбы с ИСМП – совершенствование дезинфекционных и стерилизационных мер путем как разработки новых ДС и технологий, так и улучшения организации самих мероприятий. Рациональная организация и проведение эффективных дезинфекционных мероприятий занимают важное место в комплексе мер по борьбе с инфекциями, один из приоритетов которой – систематическая реализация мер по сдерживанию селекции штаммов микроорганизмов, устойчивых к ДС и антисептикам; при этом следует повышать качество дезинфекции, улучшать тактику дезинфекционных мероприятий с учетом результатов мониторинга устойчивости микроорганизмов к дезинфектантам. Выбор тех или иных ДС, технологий, режимов их применения определяется типом медицинского учреждения, а также складывающейся эпидемиологической ситуацией [6, 7].

В современных условиях внедряется система ротации ДС, для обоснования которой требуются исследование механизмов формирования резистентности микроорганизмов к дезинфектантам (в том числе – молекулярно-генетических) и мониторинг резистентности в условиях применения ДС в ЛПО. Однако широкому внедрению мониторинга устойчивости во многом препятствует отсутствие методики определения чувствительности микроорганизмов к ДС, утвержденных на федеральном уровне. Необходимо полное и всестороннее изучение: вероятности возникновения устойчивости к ДС; скорости ее формирования; факторов, влияющих на развитие устойчивости к ДС; влияния эпидемиологической ситуации в ЛПО на распространенность и формирование устойчивости к ДС больничной микрофлоры [7].

В связи с этим предполагается:

- разработать количественные методы оценки устойчивости к ДС микроорганизмов, циркулирующих в ЛПО;
- разработать количественный метод оценки бактериостатического эффекта ДС, чтобы исключить использование препаратов с потенциально высоким уровнем риска формирования устойчивости;
- исследовать механизмы формирования устойчивости к биоцидам по результатам секвенирования генома, атомно-силовой и электронной микроскопии, масс-спектрометрического анализа белков;
- установить критерии ранжирования ДС по уровню потенциального риска формирования устойчивости к ним;
- научно обосновать ротацию ДС;
- изучить новые подходы для создания перспективных ДС на основе синергичных комбинаций антимикробных препаратов и др.

Одно из важных направлений исследований – применение бактериофагов для решения проблемы ИСМП [1, 8–10, 12]. Сегодня бактериофаги с высокой эффективностью применяются для лечения большинства нозологиче-

ских форм гнойно-септических инфекций разной локализации, внутрибольничных кишечных инфекций. Особую значимость в последние годы бактериофаги приобрели в связи с проблемой антибиотикорезистентности. Порой они являются единственным средством лечения пациентов, заболевания которых обусловлены полиантибиотикорезистентными госпитальными штаммами условно-патогенных микроорганизмов, в том числе стрептококков, стафилококков, кишечной палочки, синегнойной палочки, протей, клебсиелл и др.

Среди ИСМП важное место занимает внутрибольничный сальмонеллез. Широко известна и активно применяется в практическом здравоохранении методика комплексного использования адаптированного сальмонеллезного бактериофага, разработанная специалистами Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Сальмонеллезный бактериофаг применяется в лечении заболевших сальмонеллезом пациентов; его назначают с профилактической целью всем пациентам с высоким риском заражения и лицам, находившимся в контакте с больными внутрибольничным сальмонеллезом, а также применяют для санации и фагопрофилактики медицинского персонала ЛПО, биологической дезинфекции объектов ЛПО. Использование данной комплексной методики позволяет быстро и эффективно ликвидировать длительно существующие эпидемические очаги внутрибольничного сальмонеллеза [12].

Еще одно значимое направление применения бактериофагов в условиях ЛПО — их использование для деконтаминации объектов внешней среды, особенно — от госпитальных штаммов возбудителей ИСМП, устойчивых к действию рекомендуемых режимов использования ДС. Применение бактериофагов с этой целью в эпидемических очагах ИСМП высокоэффективно и документировано многими исследователями — представителями эпидемиологических школ Тбилиси, Санкт-Петербурга, Москвы, Кемерово, Нижнего Новгорода, Уфы, Хабаровска и др. [8–13].

Действие бактериофагов на разных поверхностях неодинаково. Наиболее эффективно взаимодействие бактериофага с бактериальными клетками на пластмассовых, стеклянных и металлических поверхностях. Тканевые и бумажные поверхности могут являться резервуаром для потенциальных возбудителей инфекций и снижать эффективность фагирования. Опыт применения бактериофагов позволяет констатировать отсутствие значимого влияния дезинфектантов, используемых в больничных условиях, на эффективность бактериофагирования.

Документировано эффективное использование бактериофагов в хирургических, травматологических, акушерских, детских, терапевтических стационарах, отделениях реанимации и интенсивной терапии, в условиях чрезвычайных ситуаций при массовых травмах [8, 10–13].

Обязательное условие эффективности фагирования — чувствительность возбудителя к бактериофагу и высокая степень его литической активности.

Имея большой опыт применения бактериофагов методом распыления во внешней среде, внесения в наркозно-дыхательную аппаратуру, сочетанного воздействия на раны и объекты окружающей среды, отечественные исследователи не зарегистрировали ни одного случая нежелательных побочных эффектов. Фагирование как метод биологической дезинфекции подчас является единственно возможной мерой элиминации возбудителей и профилактики контаминации окружающей среды в реанимационном отделении в присутствии

пациентов, если традиционные химические дезинфектанты неэффективны или малоэффективны [11]. Однако данное направление требует дальнейшего развития с точки зрения как методологических подходов, так и изучения применения бактериофагов в качестве биологических дезинфектантов в эпидемических очагах при разных нозологических формах ИСМП и в ЛПО разных профилей.

Значимый раздел дезинфекционных мероприятий в ЛПО — обеззараживание поверхностей. Реализация данного направления осуществляется в соответствии с требованиями СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность» и ряда других регламентирующих документов. В ЛПО в основном применяется химический метод. Однако ввиду формирования штаммов микроорганизмов, резистентных к воздействию ДС на основе ЧАС, составляющих до 70% существующего в России рынка дезинфектантов, требуется поиск новых эффективных методов решения рассматриваемой задачи, один из которых — импульсное ультрафиолетовое (УФ) излучение.

В практическом здравоохранении многих зарубежных стран широко применяется наше оборудование для импульсного УФ-облучения поверхностей, и эффективность метода получила высокую оценку. Однако отдельные аспекты его использования нуждаются в глубокой научной оценке с целью более активного внедрения метода в ЛПО России. Кроме того, необходима детальная научная оценка метода аэрозольной дезинфекции воздуха и поверхностей, который в последнее время стал применяться в ЛПО.

Таким образом, углубленное изучение проблем, связанных с дезинфекционными мероприятиями в ЛПО, — перспективное направление научных исследований, так как эти мероприятия являются средством решения проблемы профилактики ИСМП.

Литература

1. Лившиц М.Л., Брусина Е.Б. Госпитальные инфекции: проблемы и пути решения // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. — 1992; 1: 22.
2. Покровский В.И., Акимкин В.Г., Брико Н.И. и др. Внутрибольничные инфекции: новые горизонты профилактики // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2011; 1: 4–7.
3. Покровский В.И., Брико Н.И., Брусина Е.Б. и др. Основы современной классификации инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Эпидемиология и инфекционные болезни // Актуальные вопросы. — 2011; 3: 4–10.
4. Брико Н.И., Брусина Е.Б., Зуева Л.П. и др. Госпитальный штамм — непознанная реальность // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2013; 1 (68): 30–5.
5. Шкарин В.В., Ковалишена О.В., Благодарова А.С. и др. Формирование устойчивости бактерий к четвертичным аммониевым соединениям в экспериментальных условиях // Мед. альманах. — 2012; 3: 129–33.
6. Шкарин В.В., Благодарова А.С., Ковалишена О.В. Современные представления о механизмах устойчивости микроорганизмов к дезинфицирующим средствам // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2011; 3: 48.
7. Шкарин В.В., Ковалишена О.В., Благодарова А.С. и др. Принципы мониторинга устойчивости микроорганизмов к дезинфицирующим средствам в рамках эпидемиологического надзора за внутрибольничными инфекциями // Дезинфекционное дело. — 2010; 1: 46–50.
8. Дроздова О.М., Брусина Е.Б. Применение бактериофагов в эпидемиологической практике: взгляд через столетие // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2010; 5: 20–4.
9. Адамс М. Бактериофаги / М., 1961; 528 с.
10. Цитко А.А. Профилактика госпитальных гнойно-септических осложнений у пострадавших в чрезвычайных ситуациях. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Омск, 1997; 21 с.

11. Цитко А.А., Брусина Е.Б., Дроздова О.М. Профилактика госпитальных гнойно-септических инфекций в реанимационных отделениях. Методические рекомендации / Кемерово, 1997; с. 8.

12. Акимкин В.Г., Покровский В.И. Нозокомиальный сальмонеллез взрослых / М.: Издательство РАМН, 2002; 136 с.

13. Яфаев Р.Х., Зуева Л.П., Любимова А.В. и др. Перспективы использования бактериофагов с лечебной и профилактической целью (В кн.: Б.М. Тайц, Л.П. Зуева. Инфекционный контроль в лечебно-профилактических учреждениях) / СПб, 1998; с. 55–61.

PROSPECTS FOR RESEARCHES IN THE NONSPECIFIC PREVENTION OF HEALTH CARE-ASSOCIATED INFECTIONS

Prof. V. Akimkin¹⁻³, Cor. Member of the Russian Academy of Medical Sciences

¹Research Institute of Disinfectology, Moscow

²Central Research Institute of Epidemiology, Moscow

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper considers some areas of promising researches in the nonspecific prevention of health care-associated infections.

Key words: health care-associated infections; microbial resistance to disinfectants and skin antiseptics; resistance mechanisms; genome sequencing; antibiotic resistance; bacteriophages; biological disinfectants.

ВЕНОЗНАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЯ: МНОГОГРАННОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА

О. Васильцева¹, кандидат медицинских наук,
И. Ворожцова^{1,2}, доктор медицинских наук, профессор,
Р. Карлов¹, академик РАН, профессор
¹НИИ кардиологии СО РАН, Томск
²СибГМУ Минздрава России, Томск
E-mail: vasilitseva@cardio.tsu.ru

Факторы риска развития венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений многообразны и не всегда очевидны для практикующих врачей. Между тем они могут иметь решающее значение для развития тяжелых осложнений и исхода болезни. Их своевременное распознавание необходимо для определения адекватных методов профилактики как на амбулаторном, так и на стационарном этапах лечения.

Ключевые слова: тромбоз эмболии легочной артерии, факторы риска, профилактика.

В настоящее время медицина не имеет надежных скрининговых тестов для диагностики тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Поэтому большое значение придается наличию у пациентов факторов риска (ФР) ее развития. Согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов (2008), выделяют факторы высокого, умеренного и низкого риска развития ТЭЛА. К предрасполагающим факторам высокого риска (отношение шансов – ОШ \geq 10) относят перелом бедра или голени, протезирование бедренного или коленного суставов, объемную полостную операцию, серьезную травму, повреждение спинного мозга, к факторам умеренного или среднего риска (9 \geq ОШ $>$ 2) – артроскопические операции на коленном суставе, катетеризацию центральной вены, онкологические заболевания, химиотерапию, хроническую сердечную или легочную недостаточность, гормональную заместительную терапию, прием оральных контрацептивов, парализующий инсульт, беременность/постнатальный период в течение 6 нед, венозные тромбозы и тромбоэмболии в анамнезе, тромбофилию; факторами низкого риска или незначительными предрасполагающими (ОШ $<$ 2) считают постельный режим в течение $>$ 3 дней, иммобилизацию, обусловленную сидячим положением (например, длительное воздушное путешествие), пожилой возраст, лапароскопическую операцию, ожирение, беременность/родовый период, варикозные вены.

Перечисленные факторы – как анамнестические, так и клинические, лабораторные, связанные с оказанием лечебной помощи, негативно влияют на основные механизмы тромбообразования, открытые еще в 1856 г. Р. Вирховым (повреждение сосуда, изменение состава крови, замедление кровотока). Влияние факторов высокого риска на все 3 составляющие этого процесса очевидно, и значимость их для развития тромбозов и тромбоэмболических осложнений не оспаривается, однако место и значимость большинства факторов среднего и низкого риска по-прежнему является предметом дискуссии.

До настоящего времени нет однозначного мнения о возрасте, который следует считать значимым для развития ТЭЛА; предлагаются разные варианты — от 40 до 70 лет. Различные мнений, вероятно, связано с условностью понятия «возраст», включающего в себя множество индивидуальных характеристик — гиподинамию, разнообразную хроническую патологию, длительность постельного режима, частоту острых простудных заболеваний, изменение вязких свойств крови в сторону тромбообразования, дисфункцию эндотелия и ряд других, которые фактически являются самостоятельными ФР. По-прежнему дискутируется и продолжительность постельного режима; так, в качестве самостоятельного ФР предлагается рассматривать его длительность от 2 до 5 дней. Однако известно, что риск ТЭЛА в целом возрастает у лиц, получающих стационарное лечение, независимо от причины госпитализации. Продолжительность путешествия в положении сидя как ФР также требует уточнения; в настоящее время ориентиром предлагается считать путешествие >3 ч.

Ведутся дискуссии и о значении ожирения для развития тромбоэмболии. Ввиду его распространенности в мире, а также новых данных о многогранных функциях жировой ткани в организме этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении. Жировая ткань в настоящее время рассматривается не только как энергетическое депо, но и как эндокринный и паракринный орган, способный влиять на другие органы и системы, в связи с чем следует учитывать ее роль в регуляции тромбообразования. Адипонектин, сигнальный полипептид, продуцируемый адипоцитами, в норме уменьшает повреждение эндотелия сосудов и стимулирует выработку оксида азота [1]. Таким образом, гипoadипонектинемия является ФР нарушений сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза и приводит к усилению процессов тромбообразования. Уровень адипонектина снижен у людей с артериальной гипертензией (АГ), а также при ожирении и (или) абдоминальном распределении жировой ткани [2–4]. Ингибитор активатора плазминогена-1 (РАI-1) является компонентом фибринолитической системы крови и играет важную роль в стабилизации фибрина, ремоделировании сосудов, клеточной миграции. В норме он подавляет действие активаторов плазминогена, способствующих фибринолизу. Следовательно, увеличение концентрации РАI-1 в плазме ведет к повышению тромбообразования. Большая часть циркулирующего РАI-1 вырабатывается жировой тканью, поэтому уровень РАI-1 повышен у людей с ожирением [2]. Обнаружена прямая связь между его концентрацией и индексом массы тела (ИМТ), отношением окружности талии к объему бедер, не зависящими от пола и возраста [5]. Выяснилось также, что трансформирующие факторы роста- β (TGF β), участвующие в пролиферации (изомеры TGF β 1, - β 2, - β 3, активины, морфогенетический протеин кости, ингибины и другие факторы, всего около 40), дифференцировке, апоптозе клеток, эмбриональном развитии, существенно повышают и пролиферацию преадипоцитов, особенно при повышении уровня фактора некроза опухоли- α , и их содержание увеличено при ожирении. Среди 10 главных ФР общей летальности, по данным ВОЗ (2006), одно из 3 первых мест принадлежит ожирению. Однако врачи часто не задумываются о том, что за ним стоит. В большинстве случаев люди, страдающие ожирением, склонны к гиподинамии. Часто они имеют снижающую объем движений патологию костно-суставного аппарата — как связанную с избыточной массой тела (остеоартроз), так и имеющую другое происхождение. У пациентов с избыточной

массой тела чаще встречается варикозная болезнь нижних конечностей [6]. В то же время перечисленные факторы (гиподинамия, снижение объема движений в суставах нижних конечностей, варикозная болезнь) играют самостоятельную роль в тромбообразовании в венах нижних конечностей и являются признанными ФР развития тромбоэмболии. Следует подчеркнуть, что значимость ожирения существенно увеличивается при присоединении других провоцирующих факторов, т.е. необходимо более детальное изучение его роли в развитии тромбоэмболии. Возможно, различия во мнениях о влиянии ожирения на развитие тромбоэмболии связаны с необходимостью определения связи между степенью ожирения и риском ТЭЛА. Представляется вероятным, что чем больше выражено ожирение, тем весомее его негативное влияние и на гемостаз, и на развитие других сопутствующих патологии жирового обмена нарушений в соответствующих органах и системах.

Общепризнано, что основным источником эмболии являются сосуды системы нижней полой вены. Видимо, в связи с этим варикозные изменения в венах нижних конечностей прежде рассматривались как один из ведущих ФР развития тромбоэмболии [7]. Группа лиц, страдающих варикозной болезнью, достаточно многочисленна, однако они лечатся не только в хирургических стационарах. Более 50% пациентов, наблюдающихся у терапевтов, также имеют хроническую венозную патологию. По мере накопления знаний роль венозной патологии в развитии тромбоэмболии пересматривалась, и теперь она расценивается как фактор низкого риска [8]. Однако хроническая венозная недостаточность независимо от вызвавшей ее причины (врожденные аномалии развития венозной системы, посттромбофлебитический синдром, варикозная болезнь и др.) сопровождается снижением скорости кровотока в венах и изменением их стенок, способствуя тромбообразованию в венозном русле [9]. При этом необходимо отметить, что немотивированное учащение рецидивов тромбирования вен у лиц с варикозной болезнью настораживает в отношении наличия злокачественного новообразования, у онкологических больных частота таких рецидивов возрастает с 6–10 до 35% [10]. Сложно диагностировать варикозное поражение вен таза. У 30% женщин, которых обследуют гинекологи по поводу хронических тазовых болей, их причиной служит именно варикозная трансформация вен этого региона. Они нечасто являются источником ТЭЛА, однако связанные с ними венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) крайне трудны для диагностики [11]. С этой точки зрения группу риска составляют также беременные, особенно в последнем триместре беременности; лица с распространенными воспалительными процессами и оперативными вмешательствами, а также с онкологическими процессами данной локализации.

В контексте венозного тромбообразования следует упомянуть о пациентах с врожденными пороками развития сосудов (ангиодисплазиями), проблема диагностики и лечения которых — одна из самых сложных в клинической ангиологии; среди них больные с венозными мальформациями наиболее многочисленны (54,2–60,0%). Заболевание чаще всего (в 70,0% случаев) встречается у женщин. Преобладают поражения нижних (у 46,4%) и верхних (у 29,9%) конечностей. Распространенная форма поражения встречается в 53,6% случаев. Учитывая изложенное, вероятно, имеет смысл в качестве ФР развития ТЭЛА рассматривать любую патологию венозного русла, способствующую тромбообразованию, в том числе и венозные мальформации.

Отдельную проблему представляют послеоперационные венозные тромбозы вен у пациентов без предшествующей патологии вен в анамнезе. Сведения об их частоте достаточно противоречивы. Однако для послеоперационных тромбозов глубоких вен нижних конечностей характерно бессимптомное течение, манифестирующее впервые смертельной ТЭЛА. При использовании теста с меченым фибриногеном после операции венозный тромбоз в группах высокого риска обнаруживают в 66% случаев после онкологических операций и в 90% случаев — после ортопедических вмешательств [9]. Хирургические вмешательства по поводу злокачественных новообразований разной локализации осложняются легочными тромбоэмболиями в 2–4 раза чаще, чем аналогичные операции у пациентов без онкологической патологии [7]. По данным ряда авторов, после гинекологических операций эмболия развивается чаще, чем при операциях на легких, желудке и толстой кишке [12]. Факторами, повышающими риск ВТЭО, безусловно, являются также значительный объем вмешательства и его продолжительность ≥ 1 ч.

Кроме лиц, подвергающихся оперативному лечению, к группе риска развития ТЭЛА относятся пациенты с инсультом — как с геморрагическим, так и с ишемическим, прежде всего — в связи с продолжительным нарушением двигательной активности. Так, по данным цветового дуплексного сканирования, у 57% больных, лечившихся по поводу острого нарушения мозгового кровообращения, выявлен тромбоз глубоких вен нижних конечностей [13], что убедительно показывает: всем пациентам с ограничением двигательного режима и риском развития ВТЭО необходимы надлежащие профилактические мероприятия и УЗИ вен в ближайшем послеоперационном периоде для решения вопроса о методе и продолжительности профилактического лечения.

Система верхней полой вены редко выступает источником ТЭЛА и дает только 0,4–4,0% тромбоэмболий в целом во взрослой популяции [9, 11]. Тромбофлебиты вен верхних конечностей у взрослых людей встречаются крайне редко и в основном провоцируются многократным введением лекарственных средств или длительной катетеризацией поверхностной вены. Наличие центральных венозных катетеров у онкологических пациентов связано с более значительным риском развития ВТЭО (5–75%). Столь большой разброс значений, возможно, объясняется различиями злокачественных новообразований, типов катетеров и сроков нахождения катетера в вене). Поскольку установка центральных катетеров у пациентов с онкологической патологией нередко обусловлена длительными курсами химиотерапии, тромбозы катетера и развитие посттромбофлебитического синдрома верхних конечностей у них встречаются чаще. В педиатрии в 90% случаев у новорожденных и более чем в 60% случаев — у более старших детей тромбозы вен и венозная тромбоэмболия связаны именно со стоянием центрального венозного катетера [14].

Распространенность тромбообразования в правых отделах сердца неизвестна [15]. По данным ряда исследований в условиях случайной выборки она составляет около 4%, однако у больных с ТЭЛА — до 7–18% и более, причем мобильные тромбы в правых отделах сердца ассоциируются с более высокими уровнями ранней смертности [16, 17].

У больных с тромбами в правых отделах сердца чаще отмечаются более низкое системное давление, более частый пульс и нередко выявляемый при эхокардиографическом исследовании гипокинез правого желудочка [18]. Тромбы в правых камерах сердца представляют опасность с точки зре-

ния ближайшего прогноза. Согласно данным Европейского общества кардиологов, смертность при наличии мобильного тромба этой локализации в отсутствие лечения составляет 80–100%. Такая ситуация требует немедленных врачебных действий, но оптимальные способы лечения являются предметом дискуссии: есть сторонники как консервативного лечения (тромболизис), так и хирургических методов лечения (тромбэктомия) [8]. В то же время анализ лечебной тактики по базам данных Регистра ICOPER показал, что при использовании хирургических вмешательств прогноз значительно лучше, чем при консервативном лечении [19]. При этом специалисты единодушны в том, что оценка вероятности наличия пристеночных тромбов в правых камерах сердца крайне важна для определения дальнейшей тактики ведения пациента [20].

Исследования последних десятилетий показали, что большинство пациентов с ТЭЛА имеют сердечно-сосудистые заболевания, в том числе ишемическую болезнь сердца (ИБС), АГ, нарушения ритма сердца, сопровождающиеся хронической сердечной недостаточностью (ХСН), сахарный диабет. ХСН и хроническая дыхательная недостаточность (ДН) признаны факторами промежуточного риска развития ТЭЛА. Они способствуют тромбообразованию, замедляя скорость кровотока в сосудистом русле, изменяя вязкие свойства крови и приводя к вынужденной гиподинамии в связи со снижением толерантности к физической нагрузке. Кроме того, действие перечисленных факторов значительно усугубляется на фоне декомпенсации ХСН и ДН, при применении мочегонных средств. Ряд авторов считают, что при декомпенсации ХСН применение фуросемида в дозе ≥ 80 мг следует считать отдельным ФР у нехирургических больных [21]. Наличие ИБС, диссеминированных процессов в легких, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких создают дополнительные трудности для диагностики ТЭЛА.

Доказано, что онкологические заболевания также способствуют развитию ВТЭО, которые являются 2-й по частоте причиной смерти у онкологических больных и в ряде исследований показали себя как маркер неблагоприятного исхода. Риск ранних тромбоэмболических осложнений у онкологических больных независимо от наличия оперативных вмешательств в несколько раз выше, чем у здоровых людей того же возраста. Развитие злокачественного новообразования способствует активации системы гемостаза, осуществляемой преимущественно по внешнему механизму свертывания крови. Имеются сообщения о фазной смене коагуляционного потенциала крови на разных стадиях неопластического процесса. ВТЭО наиболее характерны для опухоли головного мозга, аденокарциномы поджелудочной железы, толстой кишки, желудка, легкого, яичника, предстательной железы, почки и гематологических опухолей. Причины патологического тромбообразования у этих пациентов до конца неясны. Его рассматривают как вариант паранеопластического синдрома и связывают со способностью ряда опухолевых тканей продуцировать патологические факторы свертывания.

Лекарственные воздействия также могут способствовать развитию тромботических осложнений [10]. ВТЭО могут развиваться под воздействием гормональных препаратов, применяемых в онкологии, таких как эстрогены, синтетические прогестины, тамоксифен и ингибиторы ароматазы. Химиотерапия, лучевая терапия дополнительно повышают риск развития тромботических осложнений. Выраженное влияние на гемостаз оказывает применение при гемобластазах

L-аспарагиназы, которая повышает образование тромбина с одновременным увеличением концентрации фибриногена, продуктов деградации фибрина, D-димера, количества тромбоцитов. При лечении высокими дозами химиопрепаратов, содержащих цитозин-арабинозид, обнаружено повышение уровня антигена фибринопептида-A, активности PAI-1.

В структуре материнской заболеваемости и смертности 1-е место сегодня принадлежит экстрагенитальным заболеваниям беременных, рожениц и родильниц. Беременность сама по себе является фактором риска развития ВТЭО, поскольку в процессе ее течения в организме женщины происходят физиологические изменения в виде повышения продукции факторов свертывания крови, снижения продукции ингибиторов свертывания и изменения в системе фибринолиза. Известно, что частота глубокого венозного тромбоза нижних конечностей в течение беременности составляет 0,13–0,61 на 1000 беременностей. При этом риск первичного или повторного венозного тромбоза более высок после родов, быстро снижаясь к 6-й неделе после них. Частота ТЭЛА во время беременности – около 0,05–0,10%, в послеоперационном периоде – 3%, летальность колеблется от 8 до 30% и зависит от качества диагностики, тактики лечения, ведения беременности и родов, а также сопутствующей патологии.

Риск тромботических и тромбоэмболических осложнений может значительно увеличиваться при наличии у пациентов врожденной или приобретенной тромбофилии. Распространенность таких состояний достаточно высока в популяции и составляет среди женщин белой расы около 5%. Воздействие дополнительных факторов, например комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и гормональной заместительной терапии (ГЗТ) эстрогенами, многократно увеличивает риск развития ВТЭО [22]. У применяющих КОК уровень абсолютного риска развития ВТЭО небольшой, но он всегда в 3–6 раз выше, чем у не применяющих их. КОК и ГЗТ изменяют концентрации в плазме факторов коагуляционной и фибринолитической системы. Изменения менее выражены при применении низкодозированных (20 мкг этинилэстрадиола) препаратов или чистых прогестагенов. КОК III поколения больше повышают риск развития венозных тромботических осложнений, чем артериальных. В то же время данные о состоянии гемостаза на фоне гормональной контрацепции свидетельствуют о вариативности выраженности тромбогенных реакций, что, вероятно, обусловлено не только дозами, лекарственными формами и продолжительностью приема указанных средств, но и индивидуальными реакциями организма на их применение. Однако между концентрацией этинилэстрадиола и повышением риска тромботических осложнений прослеживается четкая связь. Доказано, что вероятность развития ВТЭО у женщин, применяющих ГЗТ или КОК, существенно повышается при наличии наследственных или приобретенных нарушений системы гемостаза, поэтому такие нарушения должны обязательно учитываться при выборе метода контрацепции и определении целесообразности применения ГЗТ.

Достижения генетических исследований патологии гемостаза способствовали выявлению частых генетических полиморфизмов ДНК, предрасполагающих к развитию артериальных и венозных тромбозов. В настоящее время обсуждаются полиморфизмы генов, кодирующих факторы свертывающей, противосвертывающей систем и системы фибринолиза, так или иначе связанные с тромбофилией. Полученные в последнее десятилетие данные свидетель-

ствуют о достаточно большой распространенности этих полиморфизмов в популяции. Однако изучение генетических вариаций ДНК, кодирующих работу системы гемостаза, дало основание утверждать, что большинство их сами по себе не являются драматически опасными. Для их манифестации в виде тромботических осложнений требуются дополнительные внешние и (или) внутренние факторы, выполняющие триггерную роль. Наибольшее клиническое протромбогенное значение, по мнению большинства исследователей, имеют антифосфолипидный синдром, мутация V фактора Лейдена (резистентность к активированному протеину C), мутация генов протромбина *G20210A*, дефицит антитромбина III, протеина S. Кроме того, имеют значение гомозиготные изменения по генам PAI-1, тромбоцитарного рецептора фибриногена GPIIb/IIIa 1a/1b и фолатного цикла, увеличение содержания VIII, IX факторов, фактора Виллебранда, наследственные дефекты фибринолиза.

Отдельное место в этом ряду занимает гепарининдуцированная тромбоцитопения. Тактика ведения при ее развитии пока точно не определена. Ученые единодушны в том, что комплексному обследованию для исключения врожденных и приобретенных нарушений системы гемостаза подлежат пациенты, которым планируют назначить лекарства, способные стимулировать тромботические процессы (КОК, ГЗТ, химиопрепараты и ряд других). Очевидно, что лицам, имеющим генетические мутации и полиморфизмы, обуславливающие склонность системы гемостаза к тромбообразованию, такие лекарственные средства назначать не следует. Допускается возможность их кратковременного использования лишь в крайних случаях по жизненным показаниям при надлежащей профилактике тромботических осложнений.

Пациентов с уже свершившимися тромбозами и тромбоэмболиями необходимо обследовать на наличие генетических полиморфизмов и мутаций для определения дальнейшей тактики ведения. Ясно, что таким лицам требуется комплексное и более длительное профилактическое воздействие, однако его методы не разработаны. Остается открытым также вопрос о необходимости и объеме профилактических мероприятий для наиболее многочисленной группы пациентов – носителей врожденных и приобретенных факторов тромбогенного риска, не проявившихся клинически в силу их невысокой пенетрантности.

Без эффективных мер профилактики ТЭЛА жизнь и здоровье больных с ФР ее развития находятся в опасности. Однако, по нашим данным (госпитальный Регистр ТЭЛА, 2003–2012), объем применения профилактических мероприятий в муниципальных стационарах крайне недостаточен [23]. Несомненно, схемы профилактических воздействий и их объем нуждаются в оптимизации. Вместе с тем необходимо применение известных методов профилактики, подробно описанных в Российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (2009).

Литература

1. Okamoto Y., Arita Y., Nishida M. et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injures vascular walls // *Horm. Metab. Res.* – 2000; 32: 47.
2. Арутюнов Г.П., Шавгулидзе К.Б., Былова Н.А. Роль жировой ткани в патогенезе хронической сердечной недостаточности // *Сердечная недостаточность.* – 2008; 9 (3): 128–36.

3. Mallamaci F., Zoccali C., Cuzzola F. et al. Adiponectin and essential hypertension // *J. Nephrol.* – 2002; 15 (2): 507–11.

4. Matsuzawa Y., Funahashi T., Kihara S. et al. Adiponectin and Metabolic Syndrome // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004; 24 (3): 29–33.

5. Previtali E., Bucciarelli P., Passamonti S. et al. Risk factors for venous and arterial thrombosis // *Blood Transfus.* – 2011; 9: 120–38.

6. Фадеенко Г.Д., Масляева Л.В. Ожирение как проблема клинической медицины // *Ліки України.* – 2009; 132 (6): 31–7.

7. Баешко А.А. Послеоперационный тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоз легочной артерии. Эпидемиология. Этиопатогенез. Профилактика / М.: Триада-Х, 2000; 136 с.

8. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S. et al. Guideline on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* – 2008; 29: 2276–315.

9. Флебология. Руководство для врачей. Под ред. В.С. Савельева / М.: Медицина, 2001; 664 с.

10. Маджуга А.В., Соменова О.В., Елизарова А.Л. Патогенез, диагностика и профилактика нарушений системы гемостаза у больных злокачественными новообразованиями. Мат-лы V Всерос. онкологической конф. / М., 2001; с. 235–6.

11. Гаврилов С.Г. Варикозная болезнь вен малого таза: когда и как лечить? // *Флебология.* – 2007; 1 (1): 48–54.

12. Ходоренко С.А., Шилова А.Н., Баркаган З.С. и др. Венозные тромбозы у онкологических больных в послеоперационном периоде // *Сиб. онкол. журн.* – 2008; 4 (28): 59–61.

13. Максимова М.Ю., Попова Л.А., Рябинкина Ю.В. и др. Тромбоз вен нижних конечностей в динамике острых нарушений мозгового кровообращения // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 2012; 2: 77–81.

14. Небылицин Ю.С., Сушков С.А., Самсонова И.В. и др. Структура летальности при тромбозии легочной артерии в стационарах Витебска за 15 лет // *Новости хирургии.* – 2008; 1: 62–6.

15. Taşzi, I. Mobile right heart thrombus as a manifestation of homozygous mutation of MTHFR 1298 A>C // *Anadolu Kardiyol. Derg.* – 2012; 12: 526–32.

16. Васильцев Я.С., Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н. и др. Диагностика тромбозии ветвей легочной артерии в стационарах г. Томска в 2003–2007 гг. по данным патологоанатомических вскрытий // *Тер. арх.* – 2010; 4: 42–4.

17. Kirin M., Ceric R., Spoljaric M. et al. The Right Atrial Thrombus: The Sword of Damocles With Real Risk of Massive Pulmonary Embolism // *Angiology.* – 2008; 59: 415–20.

18. Pierre-Justin G., Pierard L. Management of mobile righthearthrombi: a prospective series // *Cardiology.* – 2005; 99 (3): 381–8.

19. Kucher N., Rossi E., de Rosa M. et al. Massive Pulmonary Embolism // *Circulation.* – 2006; 113: 577–82.

20. Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н., Карпов Р.С. Госпитальная тромбозия правых камер сердца // *Кардиология.* – 2013; 6: 46–50.

21. Явелов И.С. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболии у больных, госпитализированных с нехирургическими заболеваниями // *Трудный пациент.* – 2012; 10 (7): 4–12.

22. Тромбоз легочной артерии: руководство. Под ред. С.Н. Терещенко / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 96 с.

23. Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н., Крестинин А.В. и др. Профилактика тромбозии ветвей легочной артерии – инструмент снижения ее рецидивов и летальных случаев // *Профилактик. медицина.* – 2014; 2: 55–8.

VENOUS THROMBOEMBOLISM: VERSATILITY OF RISK FACTORS

O. Vasil'tseva¹, Candidate of Medical Sciences; Professor **I. Vorozhtsova**^{1,2};

Professor **R. Karpov**¹, Academician of the Russian Academy of Sciences

¹Cardiology Research Institute, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Tomsk

²Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk

The risk factors of venous thromboembolic events are diverse and are not always apparent to practitioners. In the meantime, they may be of decisive importance for developing severe complications and for a disease outcome. Their timely recognition is required to determine adequate prevention methods during both out- and inpatient treatment.

Key words: pulmonary thromboembolism, risk factors, prevention.

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН

И. Агаркова, С. Бабанов, доктор медицинских наук, профессор Самарский государственный медицинский университет
E-mail: s.a.babanov@mail.ru

Рассмотрены особенности поражения репродуктивной системы у женщин, работающих в условиях воздействия химических, физических факторов и функционального перенапряжения.

Ключевые слова: репродуктивная система, профессиональные поражения, эмбриотоксическое действие.

Еще в XIX веке ученые описывали случаи бесплодия, врожденных пороков развития и высокую неонатальную смертность в семьях рабочих свинцовых производств. В настоящее время в условиях роста промышленного производства возрастает число женщин с нарушением репродуктивной функции, связанным с воздействием профессиональных вредностей [1–12].

В Европейском Союзе термином «репродуктивная токсичность» обозначают негативное воздействие на:

- репродуктивную способность, т.е. на мужскую и женскую фертильность, в том числе на сперматогенез и овогенез, уровень половых гормонов, либидо;
- развивающийся организм с момента зачатия до рождения (воздействие на будущих родителей, на этапах пренатального и постнатального развития); при этом возможны спонтанные аборт, структурные аномалии, нарушения роста и функциональная недостаточность.

Вещества, токсичные для репродукции, делят на 3 категории:

- I – нарушающие фертильность и развитие потомства;
- II – подозрительные в отношении нарушения репродукции у человека, а также те, негативное воздействие которых на репродукцию доказано в экспериментах на животных и механизм негативного воздействия которых определен;
- III – репродуктивная токсичность которых установлена в экспериментальных условиях, но нет достаточно убедительных данных для отнесения их ко II категории.

Нарушения репродуктивного здоровья у женщин, связанные с профессией и вредными производственными факторами:

- опущение и выпадение женских половых органов при тяжелой физической работе, выполняемой преимущественно стоя;
- злокачественные новообразования женских половых органов и молочной железы при воздействии на организм ионизирующего излучения и других канцерогенных факторов.

К заболеваниям репродуктивной сферы у женщин, связанным с работой (производственно-обусловленные), могут быть отнесены:

- неспецифические воспалительные болезни женских тазовых органов, связанные с работой на холоде;

- дисплазии и лейкоплакия шейки матки, новообразования женских половых органов, возникшие под воздействием вредных производственных факторов, оказывающих мутагенное и канцерогенное действие, а также гормонов и гормоноподобных веществ;
 - нарушения менструальной функции, привычный выкидыш и бесплодие у женщин, подвергающихся воздействию общей вибрации и чрезмерным сенсорно-эмоциональным нагрузкам в процессе трудовой деятельности (напряженный характер труда, работа в вечерние и ночные смены).
- Специфические повреждающие воздействия, вредные для репродуктивной системы:
- гонадотоксическое (проявляется утратой или снижением способности к оплодотворению);
 - генотоксическое (мутагенное, тератогенное, канцерогенное, ведущее, в частности, к врожденным порокам развития плода, возникновению опухолей в последующих поколениях);

- эмбриотоксическое (нарушает течение беременности и функционально-морфологические параметры плода, исключая врожденные пороки и опухоли) [1, 3, 10, 11].
- Нарушения менструального цикла отмечаются и у женщин, занятых в таких отраслях промышленности, как медицинская (профессиональный контакт с формальдегидом, фенолом, винилхлоридом, соединениями ртути, оксидами углерода и азота, углеводородами), деревообрабатывающая (фенол, формальдегид, ацетон, углеводороды, пыль фенолформальдегидной смолы), химическая (переработка газа – сероводород, сернистый ангидрид, меркаптан); табл. 1.
- По данным А.А. Потапенко [8], оценившей уровень заболеваемости и репродуктивного здоровья медицинских работников, у медицинских работников женского пола преобладает патология генеративной функции (29,45%), а в ее структуре наиболее велика доля заболеваний воспалительной этиологии (сальпингоофориты, кольпиты, аднекситы), осложнений беременности и родов (угроза прерывания беременности, преждевременные роды, гестоз первой и второй половины

Таблица 1

Нарушения репродуктивной функции у женщин, возникающие под воздействием химических факторов

Производство	Основные химические вещества	Нарушения
Нефтехимическая промышленность	Бензин, ароматические предельные и непредельные углеводороды	Снижение эстрогенной стимуляции, повышение уровня гонадотропных гормонов, нарушение менструального цикла, раннее наступление менопаузы, гестозы второй половины беременности, угроза ее прерывания, повышенная частота осложнений в родах
Производство вискозного волокна	Сероуглерод, сероводород	Нарушения менструального цикла – гипоменструальный и гиперменструальный синдромы
Производство и переработка полимеров на основе стирола	Стирол, формальдегид, бензол, дибутилфталат, бенз(о)альдегид	Нарушения менструального цикла, недостаточность функции яичников, увеличение числа самопроизвольных абортов, анемический синдром
Производство и переработка сополимеров стирола с метакрилатом	Стирол, метилметакрилат, формальдегид, ацетальдегид	Нарушения менструальной функции, гестозы, нарушения родовой деятельности
Синтез органических соединений	Метионин, альтакс, каптакс, сероуглерод, диметиламины	Гиперполименорея, гипоолигоменорея, альгодисменорея, ранние и поздние гестозы, угроза прерывания беременности, осложненное течение родов
Производство и переработка фенолформальдегидных смол	Фенол, формальдегид, этилен, пропилен, пентан, изопентан, оксид углерода, оксид азота	Гипоолигоменорея, альгоменорея, эрозия шейки матки, воспалительные заболевания половых органов, самопроизвольные аборты, осложненное течение родов, повышенная перинатальная смертность
Производство резинотехнических изделий	Хлоропрен, дихлорэтан, бензин	Нарушения менструального цикла, предопухолевые состояния (эрозия шейки матки, лейкоплакии), гестозы, нарушения родовой деятельности, угроза внутриутробной асфиксии плода
Производство синтетического каучука	Диметилформамид, толуол, бензин	Нарушения менструального цикла, патологический климакс
Лакокрасочное производство	Толуол, уайтспирит и другие растворители, хромовый и малеиновый ангидрид, формальдегид, изопропиловый спирт, углеводороды	Нарушения менструального цикла, самопроизвольные аборты, анемический синдром
Производство гормональных и антибактериальных препаратов	Гормоны, антибактериальные препараты	Нарушения менструального цикла
Швейная и текстильная промышленность	Формальдегид, фенол, акрилонитрил, винилхлорид	Альгоменорея, гиперменструальный синдром, эндокринные нарушения, заболевания шейки матки, придатков, влагалища
Электронная и полупроводниковая промышленность	2-этоксизтанол, 2-метоксизтанол, формальдегид, фенол	Нарушения менструального цикла, самопроизвольные аборты
Работа на конвейере	Ароматические углеводороды, воздействие шума, вибрации	Повышение частоты патологического течения беременности (в том числе – частоты невынашивания) и родов
Сельскохозяйственные работы	Минеральные и органические удобрения, пестициды, оксиды азота, углерода	Нарушения менструального цикла, самопроизвольные аборты, анемический синдром, рождение детей с низкой массой тела

беременности), доброкачественных и злокачественных новообразований яичников, матки, шейки матки, влагалища, молочной железы. Наиболее высоки показатели патологии репродуктивной функции у среднего медицинского персонала хирургического профиля, специалистов отделений физиотерапии и функциональной диагностики, рентгенологов, специалистов клинично-лабораторного звена.

Нарушения менструального цикла и овариальной функции яичников регистрируются у работниц производства капронового волокна, женщин, занятых изготовлением изделий из хлоропренового каучука, работающих на нефтеперерабатывающих заводах, контактирующих в ходе работы с трихлорэтиленом, гербицидами, органическими растворителями.

Л.С. Целкович [12] установила расстройство репродуктивного здоровья у женщин, занятых в производстве изопренового каучука (нарушение менструальной функции, фертильности, способности к зачатию, повышение частоты осложнений беременности — 85,8%, в том числе токсикозов первой и второй половины беременности, угрозы прерывания беременности, анемического синдрома и т.д.). Так, у аппаратчиц беременность чаще всего осложняется токсикозами первой и второй половины беременности — соответственно 27,7 и 23,7% случаев, и анемией (16,1%); у пробоотборщиц значительна частота осложнений беременности, в частности токсикозов первой и второй половины беременности и особенно — угрозы прерывания беременности: соответственно 23,1; 26,9 и 46,2%.

По данным Г.З. Алимбетовой и М.К. Гайнуллинной [1], фталатные пластификаторы (сложные эфиры ортофталевой кислоты и высших жирных спиртов — диоктифталат и дидодецилфталат) оказывают неблагоприятное воздействие на репродуктивное здоровье женщин, занятых в производстве искусственных кож. В структуре осложнений беременности у них ведущее место принадлежит ранним (22,1%) и поздним (20%) гестозам; частыми осложнениями гестации являются анемический синдром (65,9%), гипоксия плода.

Согласно данным О.Н. Байдюк [3], в патологии репродуктивной сферы у женщин, работающих в производстве суперфосфатов, среди невоспалительных заболеваний преобладают (у 70%) в молодом возрасте нарушения менструального цикла, а в старшем — полипы и эрозии шейки матки. Болезни органов малого таза воспалительного характера у женщин 20–39 лет, занятых в изучаемом производстве, выявлялись в 5 раз чаще, чем в старшей возрастной группе. Частота регистрации невоспалительных заболеваний женских половых органов также достоверно выше у женщин этой профессиональной группы, чем в контрольной, как в целом, так при распределении по возрастам.

Патогенетические особенности репродуктивных нарушений и прежде всего — менструальной функции, возникающие под воздействием химических веществ разных классов, недостаточно изучены. Однако несомненно, что в основе нарушений менструальной функции лежат изменения гипофизарно-гонадных взаимоотношений. Под воздействием химических веществ поражаются глубинные отделы центральной нервной системы, головного мозга, гипоталамической области. Известно, что гипофиз и гипоталамус играют важную роль в регуляции половой сферы, гормональной функции яичников, контролируют как количественную, так и циклическую гонадотропную секрецию. Длительное воздействие химических токсикантов нарушает деятельность регуляторных систем, что изменяет выработку половых гормонов.

Воздействие вредных производственных факторов физической природы также вызывает нарушение репродуктивной функции у женщин (табл. 2). Так, под влиянием повышенного уровня технологической вибрации (как локальной, так и общей) возможно увеличение частоты нарушений менструальной функции, самопроизвольных выкидышей, ранних и поздних гестозов. По данным разных авторов, частота нарушений менструальной функции под воздействием вибрации колеблется в диапазоне от 12,7 до 50,0%. Меноррагии, возникающие под воздействием вибрации, проявляются увеличением как количества выделяемой крови, так и длительности менструального периода, присоединением болей в период менструации. Производственная вибрация может неблагоприятно влиять и на течение беременности и родов. Частота невынашивания беременности (неразвивающаяся беременность, самопроизвольные аборты и преждевременные роды) особенно высока у женщин, подвергающихся сочетанному воздействию технологической вибрации, шума, физического перенапряжения, токсичных веществ. Так, у женщин, работающих в лакокрасочном цехе конвейерного производства ВАЗа, где ведущими факторами производственной среды являются локальная вибрация, шум, воздействие растворителей, отмечен рост невынашивания беременности.

При хроническом воздействии ионизирующей радиации нарушается функция яичников (гипоменорея, олигоменорея). По данным литературы, у женщин-рентгенологов, работавших в 30-е годы прошлого века в неблагоприятных условиях и получивших высокие суммарные дозы облучения, нарушения менструальной функции проявлялись дисфункциональными маточными кровотечениями, гипоменструальным синдромом, нарушением ритма менструаций. При воздействии высоких доз облучения возможно и радиационное повреждение фолликулов, развитие необратимой стерильности.

Воздействие электромагнитных излучений и электромагнитных полей радиочастотного спектра способствует уменьшению лактационной функции, повышению частоты аномалий развития у детей, матери которых работали физиотерапевтами в период беременности и подвергались воздействию электромагнитного излучения коротко- и микроволновых диапазонов; у женщин-физиотерапевтов, ис-

Таблица 2
Нарушения репродуктивной функции у женщин под воздействием производственных факторов физической природы

Фактор	Характерные виды нарушений репродуктивного здоровья
Ионизирующее излучение	Самопроизвольные аборты, врожденные пороки развития, новообразования у потомства
Общая вибрация рабочих мест	Самопроизвольные аборты, осложнения беременности, нарушения менструальной функции
Шум постоянный	Самопроизвольные аборты, осложнения беременности, нарушения менструальной функции
Шум импульсный	Самопроизвольные аборты, осложнения беременности, нарушения менструальной функции
Нагревающий микроклимат	Осложнения беременности, нарушения менструальной функции, поражения плода и новорожденного, обусловленные состоянием матери
Охлаждающий микроклимат	Бесплодие, нарушения менструальной функции

пытывавших микроволновое воздействие, увеличивается частота выкидышей, а у работающих в условиях нагревающего микроклимата чаще наблюдаются осложнения беременности, рождение детей с низкой массой тела (<2500 г) и железодефицитной анемией.

Тяжелый физический труд, значительная физическая нагрузка также принадлежат к числу главных факторов, способствующих нарушениям менструальной функции в виде гиперменореи, альгоменореи, изменения ритма менструаций. В число причин, вызывающих гинекологические заболевания, входит и вынужденная рабочая поза (как сидя, так и стоя). В условиях ограниченной подвижности у женщин, работающих сидя, развиваются застойные процессы в области таза и нижних конечностей, наблюдаются болезненные и продолжительные менструации. При работе стоя менструации чаще всего обильные и нерегулярные. Анализ гинекологической заболеваемости показывает, что у женщин, работающих стоя, достоверно выше частота опущения стенок влагалища и эндометриозов, чем у тех, кто работает сидя.

В условиях снижения демографических ресурсов важное значение приобретают меры по охране труда, профилактике профессиональной заболеваемости и прежде всего — профессиональных поражений репродуктивной системы у женщин.

Литература

1. Алимбетова Г.З., Гайнуллина М.К. Профессиональный риск нарушения репродуктивного здоровья женщин-работниц производства искусственных кож // Усп. совр. естествознания. – 2004; 12: 31–2.
2. Артамонова В.Г., Мухин Н.А. Профессиональные болезни / М.: Медицина, 2004; 480 с.
3. Байдюк О.Н. Гигиена и физиология труда женщин, занятых в современном производстве суперфосфатов. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2011; 24 с.
4. Данилин В.А. Особенности влияния на организм комплекса токсических веществ производства СКИ-3 в малых концентрациях (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Горький, 1971; 36 с.
5. Измеров Н.Ф., Каспаров А.А. Медицина труда. Введение в специальность / М.: Медицина, 2002; 392 с.
6. Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные болезни / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 368 с.
7. Родкина Р.А., Данилин В.А., Целкович Л.С. Охрана здоровья женщин в условиях химического производства / Куйбышев: Куйбышевское книжное издательство, 1984; 127 с.
8. Потапенко А.А. Проблема профессионального риска и охраны репродуктивного здоровья медицинских работников. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008; 28 с.
9. Профессиональная патология. Национальное руководство. Под ред. Н.Ф. Измерова / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; 784 с.
10. Саночки И.В. Отдаленные последствия воздействия растворителей (гонадотропное, эмбриотропное, мутагенное, геронтогенное) // Медицина труда и промышленная экология. – 1997; 3: 17–20.
11. Сивочалова О.В., Фесенко М.А. Критерии оценки профессионального риска репродуктивного здоровья. Материалы VI Всерос. конгресса «Профессия и здоровье». М., 2006; 136–8.
12. Целкович Л.С. Особенности репродуктивной функции, состояния новорожденных у работниц производства изопренового каучука через ДМД и пути профилактики его вредного воздействия. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Куйбышев, 1982; 16 с.

OCCUPATIONAL REPRODUCTIVE SYSTEM INJURY IN WOMEN

*I. Agarkova; Professor S. Babanov, MD
Samara State Medical University*

The paper considers the specific features of reproductive system injury in working women exposed to chemical and physical factors and functional overstrain.

Key words: reproductive system, occupations injuries, embryotoxic effect.

НАПРАВЛЕНИЯ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВАКЦИН ПРОТИВ ГРИППА

Ю. Васильев, кандидат биологических наук
НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Москва
E-mail: yury.m.vasiliev@gmail.com

Охарактеризованы некоторые наиболее перспективные направления совершенствования вакцин против гриппа. Внимание уделяется препандемическим и пандемическим, виросомальным, 4-валентным, культуральным и универсальным гриппозным вакцинам, а также гриппозным вакцинам с адьювантами и живым аттенуированным гриппозным вакцинам.

Ключевые слова: грипп, адьюванты, вакцины живые, инактивированные, виросомальные, культуральные, универсальные.

Грипп остается одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно гриппом заболевают до 10% взрослых и до 30% детей. Инфекция гриппом, особенно в группах риска (маленькие дети, беременные, пожилые люди, лица с хроническими заболеваниями), нередко протекает тяжело, приводит к госпитализации и даже летальному исходу. Сезонные эпидемии гриппа наносят значительный экономический ущерб [13].

Актуальность гриппа для современного здравоохранения во многом определяется пандемическим потенциалом этих вирусов. На уровне ВОЗ выделены вирусы гриппа птиц, а также свиней и свиного происхождения (прежде всего серотипы H5N1, H9N2, H7N1 и H3N2). События последних лет подтверждают, что в любом месте и в любое время может появиться новый вирус гриппа с пандемическим потенциалом [11, 13].

Основа контроля гриппа — своевременная ежегодная вакцинопрофилактика. Наибольшее распространение сегодня получили инактивированные сезонные трехвалентные гриппозные вакцины для профилактики вспышек инфекции (эпидемий) в осенне-зимний период, вводимые внутримышечно (подкожно) [13, 14].

В то же время инактивированные сезонные гриппозные вакцины не лишены ряда ограничений. Прежде всего, они недостаточно иммуногенны (эффективны) против антигенно отличных от вакцинных штаммов (из-за появления последних необходимо регулярно обновлять штаммовый состав сезонных гриппозных вакцин), а также при иммунизации лиц в группах риска. Кроме того, мощности всех производителей гриппозных вакцин в мире недостаточно для реализации массовой профилактики [1, 13, 14].

С учетом возможной пандемии необходима разработка препандемических гриппозных вакцин, индуцирующих иммунитет против максимально широкого набора антигенно отличных штаммов. Кроме того, целесообразны простая (однократная) схема иммунизации, а также возможность использовать пониженную дозу антигена, что позволит при той же мощности производства иммунизировать больше людей [2].

Для снятия различных ограничений гриппозных вакцин можно выделить несколько наиболее перспективных направлений.

СЕЗОННЫЕ, ПРЕПАНДЕМИЧЕСКИЕ И ПАНДЕМИЧЕСКИЕ ГРИППОЗНЫЕ ВАКЦИНЫ

Основа контроля гриппа, как отмечалось выше, — инактивированные сезонные 3-валентные гриппозные вакцины. В плане подготовки к возможной пандемии гриппа разрабатываются препандемические вакцины на основе штаммов, обладающих пандемическим потенциалом [2]. В случае возникновения пандемии через некоторое время появятся и собственно моновалентные пандемические гриппозные вакцины.

В 2009 г. одновременно применялись различные гриппозные вакцины — сезонные (для индукции иммунитета против вирусов гриппа H3N2 и В) и пандемические (для индукции иммунитета против вируса гриппа свиного происхождения H1N1 2009 г., антигенно отличного от вируса гриппа H1N1 сезонной вакцины на 2009–2010 гг.) [14]. Детального изучения требует возможная интерференция при индукции иммунитета против гриппа после использования нескольких вакцин с небольшим временным интервалом.

Определенный вклад в контроль гриппа могут внести и ветеринарные вакцины для иммунизации домашних животных (прежде всего птиц и свиней) [2], поскольку при инфекции животных, особенно свиней, несколькими различными вирусами гриппа в ходе реассортации повышается риск появления новых вирусов гриппа [8], в том числе с высоким пандемическим потенциалом.

ВИРОСОМАЛЬНЫЕ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ГРИППА

Инактивированные цельновирионные гриппозные вакцины часто относят к I поколению, расщепленные (обработанные детергентом цельновирионные вакцины) — ко II, а субъединичные (очищенный белок — гемагглютинин) — к III. При этом вакцины I поколения в целом более реактогенны, но также более иммуногенны, чем вакцины II и III поколений.

Новым, IV поколением инактивированных гриппозных вакцин часто называют виросомальные вакцины. Очищенные белковые фракции включают в модифицированную двуслойную мембрану, за счет чего форма антигена (виросома) приближается к нативной (вирион). Считается, что такие вакцины будут более иммуногенны без повышения реактогенности.

Публикаций о доклинических и клинических исследованиях виросомальных гриппозных вакцин, особенно в сравнении с другими инактивированными вакцинами, немного.

В систематическом обзоре по сравнению расщепленных, субъединичных и виросомальных сезонных гриппозных вакцин, а также вакцин с адьювантом MF59 (>9000 добровольцев) [4] показаны сравнимая иммуногенность и реактогенность вакцин без адьювантов.

4-ВАЛЕНТНЫЕ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ГРИППА

В состав инактивированных сезонных гриппозных 3-валентных вакцин входит 3 компонента: штаммы вирусов гриппа серотипов H1N1 и H3N2, а также типа В (рекомендации по штаммовому составу публикуются на уровне ВОЗ [12]), при этом вакцины количественно стандартизируются только по гемагглютиниону каждого из штаммов [13, 14].

Поскольку в последние годы отмечалась циркуляция вирусов гриппа типа В обеих основных антигенных линий — В/Victoria и В/Yamagata, было принято решение о возможности включения в состав сезонных гриппозных вакцин 4 компонентов: вирусов гриппа серотипов H1N1 и H3N2, а также типа В обеих линий. Штаммовый состав 4-валентных сезонных гриппозных вакцин включен в рекомендации ВОЗ для северного полушария с сезона 2013–2014 гг. [12].

Требует изучения вопрос об интерференции расширенного набора близких по природе антигенов при индукции иммунитета против гриппа.

УНИВЕРСАЛЬНЫЕ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ГРИППА

Существенным ограничением сезонных гриппозных вакцин, определяемым потенциалом изменчивости вируса гриппа [8], являются необходимость регулярной смены штаммового состава, а также низкая иммуногенность в отношении набора антигенно отличных штаммов [1, 13, 14].

Идет разработка универсальных гриппозных вакцин, способных индуцировать иммунитет против практически всех вирусов гриппа. В основном используются консервативные эпитопы (антигенные детерминанты) гемагглютинина и других белков вируса гриппа.

С учетом научного и методического уровня (особенно определения иммуногенности по реакции задержки гемагглютинации (РЗГА) в соответствии с позицией ВОЗ [13]) данные доклинических и тем более клинических исследований перспективных универсальных гриппозных вакцин ограничены.

Так, в небольшом клиническом исследовании (60 добровольцев) изучали вакцины на основе консервативных эпитопов гемагглютинина, нуклеопротеина и белка М1 вируса гриппа в дозах 250 или 500 мкг, а также с использованием адьюванта (Montanide ISA 51VG). После 2-й иммунизации отмечался прирост IgG-антител против вакцинного белка, сыворотка лизировала MDCK-клетки при инфекции рядом штаммов вируса гриппа, а РВМС при инкубации с вакциной усиливали секрецию интерлейкина-2 и интерферона-γ [3]. Следует отметить, что определение иммуногенности по РЗГА или реакции нейтрализации вируса (pH) не проводилось, а доза гемагглютинина каждого штамма в типовой инактивированной сезонной гриппозной вакцине составляет 15 мкг [13].

КУЛЬТУРАЛЬНЫЕ ГРИППОЗНЫЕ ВАКЦИНЫ

Проблемы, связанные с недостаточной мощностью всех производителей гриппозных вакцин (масштабирование) и другими технологическими аспектами (стабильность, автоматизация), а также реактогенностью (прежде всего аллергией к белку куриного яйца — основному субстрату для получения типовых гриппозных вакцин), могут быть решены при использовании для производства гриппозных вакцин перевиваемых линий культур клеток (MDCK, Vero).

В то же время пока не выявлено существенных преимуществ культуральных гриппозных вакцин (по безопасности и эффективности) по сравнению с эмбриональными. Так, сравнение культуральной (MDCK) гриппозной вакцины с аналогичной эмбриональной вакциной при иммунизации взрослых и пожилых людей (>2600 добровольцев) показало, что иммуногенность (РЗГА) и реактогенность вакцин были аналогичными [9].

ЖИВЫЕ АТТЕНУИРОВАННЫЕ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ГРИППА

Перспективными являются живые аттенуированные гриппозные вакцины на основе холодаадаптированных (ХА) штаммов, вводимые интраназально. Опыт применения этих вакцин в России (начали использоваться еще в СССР) насчитывает 50 лет [13]. К основным их преимуществам относят интраназальный путь введения, индукцию иммунитета в месте поступления патогена, использование живого вируса – нативной формы антигена (по существу имеет место контролируемая инфекция) [13, 14].

В то же время критериев оценки иммуногенности (эффективности) для живых аттенуированных гриппозных вакцин, в отличие от инактивированных, не разработано [13]. При этом количество опубликованных прямых сравнительных исследований живых ХА и инактивированных гриппозных вакцин с высоким научным и методическим уровнем крайне мало, а полученные данные разнонаправлены.

Так, в сравнительных исследованиях живой ХА и инактивированной гриппозных вакцин при иммунизации взрослых (2007–2008 гг., 1952 добровольца) абсолютная эффективность инактивированной вакцины была выше – соответственно 68 и 36% (против всех вирусов; подтверждение гриппозной инфекции выделением в культуре и/или PCR) [6].

В метаанализе (данные 18 сравнительных исследований; участвовали 5000 добровольцев разного возраста) было показано [5], что живые ХА-гриппозные вакцины в меньшей степени индуцируют сывороточные антитела (РЗГА) и в большей – местные (секреторные) IgA-антитела (в смыве из носовой полости; по ELISA), чем инактивированные гриппозные вакцины. По предотвращению подтвержденной гриппозной инфекции (выделение в культуре) эффективность вакцин была сравнима [5].

Для обеспечения научно обоснованного применения живых ХА-гриппозных вакцин необходимо решить вопросы биобезопасности (используется живой вакцинный штамм). Кроме того, требуется изучить роль пути введения как в эффективности, так и безопасности живых ХА-вакцин, тем более что нельзя исключать связь именно интраназального введения с риском синдрома Bell's palsy (паралич лицевых нервов) [7].

ГРИППОЗНЫЕ ВАКЦИНЫ С ИММУНОАДЬЮВАНТАМИ

Для решения ряда проблем инактивированных гриппозных вакцин предложено использовать иммуноадьюванты (адьюванты). Однако известные к настоящему времени адьюванты для гриппозных вакцин либо недостаточно повышают иммуногенность, либо при ее повышении существенно возрастает и реактогенность. Выбор оптимальных по эффективности и безопасности адьювантов для гриппозных вакцин затруднен недостаточным количеством опубликованных данных прямых сравнительных исследований [1].

На модели инактивированной сезонной гриппозной вакцины (субъединичная, культуральная – MDCK) при иммунизации мышей сравнивали 5 адьювантов: гидроксид алюминия, фосфат кальция, MF59, полилактид-коглицолид PLG, олигонуклеотид CpG. Результаты показали, что MF59 был наиболее иммуногенным (РЗГА, рН) адьювантом, а также индуцировал Т-клеточный иммунный ответ [10].

По данным систематического обзора и метаанализа (>17 000 добровольцев) вакцин против вируса гриппа свиного происхождения H1N1 2009 г. более оптимальными авторами посчитали адьюванты MF59 или AS03, чем гидроксид алюминия [15].

Наибольшее распространение адьюванты для гриппозных вакцин (прежде всего MF59, AS03 – эмульсии по типу «масло в воде» на основе сквалена) получили в составе препандемических вакцин, особенно против вирусов гриппа птиц [1, 2].

Таким образом, необходимо дальнейшее изучение эффективности и безопасности различных направлений совершенствования вакцин против гриппа, особенно в рамках крупных сравнительных исследований.

В ближайшие годы можно ожидать появления инактивированных гриппозных вакцин с различными новыми адьювантами, а также расширение применения живых ХА-гриппозных вакцин, в том числе отечественной разработки.

Литература

1. Васильев Ю.М. Адьюванты гриппозных вакцин // Журн. микробиол. – 2010; 1: 100–10.
2. Васильев Ю.М. Вакцины против вируса гриппа птиц // Вопр. вирусол. – 2008; 6: 4–15.
3. Atsmon J., Kate-Ilovitz E., Shaikevich D. et al. Safety and immunogenicity of multimeric-001-a novel universal influenza vaccine // J. Clin. Immunol. – 2012; 32 (3): 595–603.
4. Beyer W., Nauta J., Palache A. et al. Immunogenicity and safety of inactivated influenza vaccines in primed populations: a systematic literature review and meta-analysis // Vaccine. – 2011; 29 (34): 5785–92.
5. Beyer W., Palache A., de Jong J. et al. Cold-adapted live influenza vaccine versus inactivated vaccine: systemic vaccine reactions, local and systemic antibody response, and vaccine efficacy. A meta-analysis // Vaccine. – 2002; 20 (9–10): 1340–53.
6. Monto A., Ohmit S., Petrie J. et al. Comparative efficacy of inactivated and live attenuated influenza vaccines // N. Engl. J. Med. – 2009; 361 (13): 1260–7.
7. Mutsch M., Zhou W., Rhodes P. et al. Use of the inactivated intranasal influenza vaccine and the risk of Bell's palsy in Switzerland // N. Engl. J. Med. – 2004; 350 (9): 896–903.
8. Shaw M., Palese P. Orthomyxoviridae. In: Knipe D., Howley P. (eds.). Fields Virology / Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
9. Szymczakiewicz-Multanowska A., Lattanzi M., Izu A. et al. Safety assessment and immunogenicity of a cell-culture-derived influenza vaccine in adults and elderly subjects over three successive influenza seasons // Hum. Vaccin. Immunother. – 2012; 8 (5): 645–52.
10. Wack A., Baudner B., Hilbert A. et al. Combination adjuvants for the induction of potent, long-lasting antibody and T-cell responses to influenza vaccine in mice // Vaccine. – 2008; 26 (4): 552–61.
11. WHO. Antigenic and genetic characteristics of zoonotic influenza viruses and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness // Wkly Epid. Rec. – 2013; 88 (11): 117–25.
12. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2013–2014 northern hemisphere influenza season // Wkly Epid. Rec. – 2013; 88 (10): 101–14.
13. WHO. Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012 // Wkly Epid. Rec. – 2012; 87 (74): 461–76.
14. Wright P., Neumann G., Kawaoka Y. Orthomyxoviruses. In: Knipe D., Howley P. (eds.). Fields Virology / Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
15. Yin J., Khandaker G., Rashid H. et al. Immunogenicity and safety of pandemic influenza A(H1N1) 2009 vaccine: systematic review and meta-analysis // Influenza Other Respi. Viruses. – 2011; 5 (5): 299–305.

TRENDS OF INFLUENZA VACCINE DEVELOPMENT

Yu. Vasiliev, Candidate of Biological Sciences

Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow

Some perspective trends of influenza vaccine development are characterized in the review. Attention is paid to prepandemic and pandemic, virosomal, quadrivalent, cell-culture derived and universal influenza vaccines, as well as adjuvanted and live attenuated influenza vaccines.

Key words: influenza, vaccines, adjuvants, live, inactivated, virosomal, cell-culture derived, universal.

БОЛЬ, МУЛЬТИМОРБИДНОСТЬ, ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА И ДЕПРЕССИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА

М. Дробижев¹, доктор медицинских наук,
А. Федотова², кандидат медицинских наук,
С. Кикта³, кандидат медицинских наук

¹Научно-образовательный клинический центр «Здоровое сердце» Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

²РНМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

³Поликлиника №3 Управления делами Президента РФ

E-mail: dmyu2001@mail.ru

Установлено, что интенсивность болевых ощущений по-разному коррелирует с уровнем мультиморбидности, характеристикой массы тела и тяжестью депрессии.

Ключевые слова: боль, мультиморбидность, масса тела, депрессия, Диакарб.

Многие заболевания и патологические состояния сопровождаются болью. В последние годы среди причин болевых ощущений выделяют некоторые психические расстройства, а именно депрессии. Публикации, посвященные депрессивным состояниям и боли, давно уже исчисляются сотнями [10, 12, 14–17, 20, 22, 23]. Гораздо менее многочисленные исследования, в которых в качестве важной причины болевых ощущений фигурируют ожирение и (или) избыточная масса тела [13, 24]. При этом практически нет работ, в которых сопоставляются влияние на интенсивность болевых ощущений тяжести заболеваний, депрессий и показателей массы тела. Возможно, это связано с тем, что боли, наблюдающиеся в клинической практике, многочисленны и разнообразны. Поэтому прежде чем перейти к изучению перечисленных соотношений, для удобства проведения исследования требуется сгруппировать болевые ощущения в небольшое число групп – синдромов. Однако такой анализ структуры болей, наблюдающихся в практике большого числа специалистов, пока не проводился.

Для решения этой задачи была вновь использована база данных программы ПАРУС (Пирлиндол в терАпии депРессий У Соматических больных), которая уже легла в основу ряда публикаций [3, 4]. Напомним, что в ПАРУС включали пациентов с депрессиями, набравших ≥ 19 баллов по шкале депрессий Центра эпидемиологических исследований США (Center for Epidemiologic Studies – Depression, CES-D) и наблюдавшихся 274 врачами разных (преимущественно терапевтических) специальностей. Среди них преобладали терапевты, кардиологи, неврологи, эндокринологи, гастроэнтерологи, дерматологи, пульмонологи. База данных ПАРУСа содержит сведения о 2327 пациентах (средний возраст – $49,5 \pm 14,4$ года), среди которых доминировали амбулаторные больные – 1544 (74,4%) и лица женского пола – 1667 (63,3%).

Данные ПАРУСа включают в себя результаты заполнения Опросника общих симптомов (ООС), позволяющего оценить интенсивность жалоб на патологические ощущения в баллах

(0 – не беспокоят; 1 – беспокоят редко; 2 – иногда; 3 – часто). В ООС включены разные симптомы, в том числе и боль: головная, зубная, боль в шее, спине, руках, ногах, животе, сердце, суставах. Соответственно с помощью ПАРУСа может быть проанализирована структура болевых синдромов.

Нами проведен факторный анализ ответов всех 2327 больных на каждый из вопросов ООС. Использован метод главных компонент, состоящий в определении коэффициентов α_{ij} , называемых факторными нагрузками (*factor loadings*). Факторная нагрузка отражает вклад соответствующей исходной переменной (симптом из ООС) в фактор (синдром), который «конструируется» следующим образом: считали, что если факторная нагрузка симптома $> 0,5$, то его вклад в анализируемый синдром достаточно велик и соответственно этот симптом характерен для данного синдрома и может быть использован для его интерпретации.

Для каждого больного вычисляли значения всех факторов – факторные значения (*factor scores*), чтобы определить, зависят ли эти факторы друг от друга или являются самостоятельными синдромами. С этой целью, применяя параметрический коэффициент корреляции Пирсона (r), выполняли корреляционный анализ факторных значений всех факторов. В качестве значимых принимали любые значения r при $p < 0,05$.

Кроме того, факторные значения использовали в другом корреляционном анализе, в ходе которого вычисляли параметрический коэффициент корреляции Пирсона r , связывающий факторные значения факторов-синдромов, содержащих жалобы на боль, с имеющимися в базе данных ПАРУСа показателями, отражающими тяжесть заболеваний, депрессии и характеризующими массу тела. В качестве параметра, отражающего выраженность депрессивного состояния, использовали сумму баллов CES-D (в среднем у всех изученных больных – $23,5 \pm 3,2$ балла), а в качестве характеристики массы тела – индекс массы тела (ИМТ; в среднем у изученных больных ИМТ – $27,0 \pm 6,9$ кг/м²).

К сожалению, в программе ПАРУС не применяли методики, позволяющие в одних и тех же единицах оценить выраженность симптомов разных заболеваний у большого числа больных. Поэтому для характеристики тяжести состояния пациента было решено воспользоваться числом диагнозов. В среднем этот показатель, фактически отражающий уровень мультиморбидности, составил $2,9 \pm 1,9$ заболевания на 1 больного; предполагали, что чем он больше, тем тяжелее состояние пациента.

Наиболее адекватным для интерпретации оказалось 5-факторное решение, объясняющее 43,2% общей дисперсии. Выделенные факторы представлены в табл. 1.

Корреляционный анализ показал, что факторные значения выявленных факторов не коррелируют между собой (табл. 2).

Иными словами, эти факторы могут рассматриваться как независимые друг от друга синдромы. Жалобы на боли содержатся лишь в 3 из них, причем лишь 1-й (боли множественной локализации) можно назвать «болевыми» в прямом смысле этого слова: ведь в этот фактор входят только жалобы, связанные с болью. Остальные 2 (диспепсия и вегетативная дисфункция) являются смешанными: они включают в себя как боли (абдоминалгии, кардиалгии), так и иные жалобы. Наконец, некоторые боли (головная и зубная) не вошли ни в один из выделенных синдромов*.

* Поскольку их место в синдромальной структуре жалоб не было определено, анализ их сопряженности с уровнем мультиморбидности, ИМТ, тяжестью депрессии решено исследовать в отдельной работе.

В ходе корреляционного анализа установлено, что интенсивность болевых ощущений по-разному коррелирует с уровнем мультиморбидности (число диагнозов), характеристикой массы тела (ИМТ) и тяжестью депрессии (сумма баллов CES-D) как у всех изученных пациентов, так и в разных выборках больных, наблюдавшихся специалистами (табл. 3). В частности, выявляются многочисленные значимые корреляции

между уровнем мультиморбидности и интенсивностью болей множественной локализации, а также кардиалгий (как и других проявлений синдрома вегетативной дисфункции). В то же время число диагнозов практически не коррелирует с выраженностью абдоминалгий (как и других проявлений синдрома диспепсии). Исключение — выборка пациентов, наблюдавшихся неврологами; здесь зафиксирована корреляционная связь ИМТ с интенсивностью абдоминалгий (как и других проявлений синдрома диспепсии).

Аналогичным образом выявляются не менее многочисленные значимые корреляции ИМТ с интенсивностью болей множественной локализации, а также абдоминалгий (как и других проявлений синдрома диспепсии). В то же время ИМТ практически не коррелирует с выраженностью кардиалгий (как и других проявлений синдрома вегетативной дисфункции). Исключение представляют собой 2 выборки пациентов: все обследованные и больные, наблюдающиеся у пульмонологов. Здесь зафиксированы корреляционные связи между ИМТ и интенсивностью кардиалгий (как и других проявлений синдрома вегетативной дисфункции).

Значимые корреляции уровня мультиморбидности, ИМТ и выраженности 3 рассматриваемых синдромов различаются как знаком коэффициента r , так и его величиной. Так, все корреляции уровня мультиморбидности — положительные. Это означает, что рассматриваемый показатель всегда прямо пропорционален интенсивности болей множественной локализации и кардиалгий (как и других проявлений синдрома вегетативной дисфункции). Напротив, ИМТ связан с болями множественной локализации только положительным r , а с абдоминалгиями (как и с другими проявлениями синдрома диспепсии) — преимущественно отрицательным. Иными словами, ИМТ прямо пропорционален интенсивности болей множественной локализации и чаще всего обратно пропорционален выраженности абдоминалгий (как и других проявлений синдрома диспепсии).

Значимые корреляции уровня мультиморбидности, ИМТ и выраженности 3 рассматриваемых синдромов различаются как знаком коэффициента r , так и его величиной. Так, все корреляции уровня мультиморбидности — положительные. Это означает, что рассматриваемый показатель всегда прямо пропорционален интенсивности болей множественной локализации и кардиалгий (как и других проявлений синдрома вегетативной дисфункции). Напротив, ИМТ связан с болями множественной локализации только положительным r , а с абдоминалгиями (как и с другими проявлениями синдрома диспепсии) — преимущественно отрицательным. Иными словами, ИМТ прямо пропорционален интенсивности болей множественной локализации и чаще всего обратно пропорционален выраженности абдоминалгий (как и других проявлений синдрома диспепсии).

Таблица 1

Факторы ООС (5-факторное решение)		
Фактор, % общей дисперсии	Жалобы	
	формулировка	факторная нагрузка
Боли множественной локализации (8,2)	Боли в ногах	0,74
	Боли в суставах	0,73
	Боли в спине	0,72
	Боли в руках	0,72
	Боли в шее	0,67
Кожные жалобы (7,0)	Стягивание кожи	0,77
	Зуд	0,73
	Жжение кожи	0,69
	Сухость кожи	0,62
Астения (9,5)	Упадок сил	0,81
	Вялость	0,80
	Снижение трудоспособности	0,79
	Повышенная утомляемость	0,79
	Ухудшение памяти и внимания	0,57
Диспепсия (8,3)	Вздутие живота	0,77
	Боли в животе	0,75
	Тошнота	0,67
	Понос	0,56
Вегетативная дисфункция (10,2)	Сердцебиение	0,63
	Нехватка воздуха	0,62
	Перебои в работе сердца	0,60
	Боли в сердце	0,59
	Одышка	0,58
	Дрожь в руках или ногах	0,55
	Внутренняя дрожь	0,51

Таблица 2

Результаты корреляционного анализа факторных чисел выявленных факторов; r

Фактор	Боли множественной локализации	Кожные жалобы	Астения	Диспепсия	Вегетативная дисфункция
Боли множественной локализации	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Кожные жалобы	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0
Астения	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0
Диспепсия	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0
Вегетативная дисфункция	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0

Важно также, что и при слабых корреляциях ($r \leq 0,30$), свойственных уровню мультиморбидности, как правило, больше, нежели при аналогичных показателях, характерных для ИМТ. Что же касается средневыраженных корреляций ($r > 0,30$), то они гораздо чаще встречаются в результатах корреляционного анализа уровня мультиморбидности, чем ИМТ. В частности, такая корреляционная связь обнаруживается в большинстве выборок между числом диагнозов и интенсивностью болей множественной локализации. Аналогичного уровня корреляции между ИМТ и выраженностью болей множественной локализации отмечаются всего в 1 выборке (больные, наблюдающиеся у эндокринологов).

Значимые корреляции, связывающие тяжесть депрессии с интенсивностью болевых жалоб, немногочисленны. Так, выраженность депрессивного состояния не коррелирует с выраженностью болей множественной локализации. Лишь в отдельных выборках обнаруживаются значимые корреляции между тяжестью депрессии и интенсивностью абдоминалгий и кардиалгий (как и остальных проявлений диспепсии и вегетативной дисфункции), причем все эти корреляции носят положительный и слабый характер.

Интенсивность болей теснее всего связана с уровнем мультиморбидности и слабее всего – с тяжестью депрессии; зависимость между выраженностью боли и ИМТ занимает, по данным корреляционного анализа, промежуточное положение, что явно расходится с представлениями о значительной роли депрессий в формировании болей [10, 12, 14–17, 20, 22, 23]. Возможно, однако, что данные, полученные в ходе настоящего исследования, обусловлены недостатками методики. Между тем для диагностики депрессии мы использовали русскоязычную версию шкалы CES-D, которая неоднократно и с хорошим результатом применялась в нашей стране более 10 лет [1, 3, 4], и, следовательно, адекватность представленной оценки депрессивных симптомов вряд ли можно оспорить. Кроме того, в программу ПАРУС включали только больных с актуальными депрессиями и, значит, следовало ожидать, скорее, роста коэффициента корреляции, связывающего тяжесть депрессивных симптомов и интенсивность болей – ведь про-

явления депрессии наиболее выражены, если она констатирована по опроснику, нежели в противном случае. Однако на деле корреляция оказалась слабой и носила значимый характер лишь в редких случаях.

С другой стороны, связь болей с заболеваниями вынужденно изучалась с помощью уровня мультиморбидности. Между тем этот показатель может быть эффективно использован лишь тогда, когда боли вызваны большим числом заболеваний, например при корреляционном анализе болей множественной локализации или кардиалгий (как и остальных проявлений вегетативной дисфункции), которые, по-видимому, наблюдаются при широком круге болезней. Если же боль связана с ограниченным числом заболеваний (или вообще с 1), использование уровня мультиморбидности при проведении корреляционного анализа не позволит выявить зависимость.

Возможно, что именно это произошло при анализе корреляции между числом диагнозов и интенсивностью абдоминалгий (как и остальных симптомов диспепсии). Указанные симптомы возникают чаще всего на фоне ограниченного числа заболеваний, свойственных гастроэнтерологической патологии; при этом в их формирование другие болезни внутренних органов не вносят существенного вклада. В результате корреляции между выраженностью абдоминалгий (как и остальных симптомов диспепсии) и уровнем мультиморбидности не являются значимыми, хотя зависимость между тяжестью гастроэнтерологических заболеваний и интенсивностью рассматриваемых болей, скорее всего, существует. Таким образом, использованная методика ведет, скорее, к недооценке, нежели к переоценке влияния заболеваний на выраженность болевых ощущений.

Может быть, полученные в исследовании данные связаны со спецификой изученных больных. Публикации, сообщающие о тесной связи депрессии с болями, чаще всего основаны на анализе совершенно других случаев. В одних работах – это лица с определенными социальными или демографическими характеристиками, которые могли вообще не обращаться за медицинской помощью, например студенты

Таблица 3

Результаты корреляционного анализа факторных чисел 3 факторов, включающих в себя жалобы на боль, а также числа диагнозов (уровень мультиморбидности), ИМТ и суммы баллов CES-D (тяжесть депрессии)*

Больные	Коэффициент корреляции, r								
	уровня мультиморбидности и			ИМТ и			тяжести депрессии и		
	болей множественной локализации	диспепсии (с абдоминалгиями)	вегетативной дисфункции (с кардиалгиями)	болей множественной локализации	диспепсии (с абдоминалгиями)	вегетативной дисфункции (с кардиалгиями)	болей множественной локализации	диспепсии (с абдоминалгиями)	вегетативной дисфункции (с кардиалгиями)
Все наблюдающиеся у:	0,32	-0,04	0,27	0,21	-0,04	0,13	0,01	0,07	0,12
терапевта	0,27	-0,06	0,20	0,12	-0,09	0,07	0,08	0,03	0,09
кардиолога	0,20	-0,03	0,23	0,24	0,11	0,06	0,03	0,13	0,07
невролога	0,28	0,12	0,21	0,28	-0,09	0,04	-0,01	0,06	0,10
эндокринолога	0,51	-0,08	-0,09	0,41	-0,21	-0,02	0,09	0,04	0,10
гастроэнтеролога	0,38	-0,16	0,06	0,24	0,06	0,02	-0,11	0,02	-0,06
дерматолога	0,32	0,12	0,23	0,26	-0,12	0,09	0,06	0,12	0,18
пульмонолога	0,36	-0,04	0,27	0,21	-0,04	0,13	0,05	0,23	0,11

Примечание. * – Статистически значимые коэффициенты корреляции выделены цветом.

университета [22], выпускницы колледжа [23], взрослое население определенной местности [20], причем выявляющиеся у таких обследованных депрессии вообще не квалифицируются в зависимости от их происхождения [16]. В других случаях изучались больные, которые, по всей видимости, наблюдаются у психиатров по поводу психических (аффективных) расстройств, представленных биполярными [14] или большими [17] депрессиями. При этом вне зависимости от того, у кого и какие наблюдались депрессии, сопровождающие их боли не были связаны с какими-либо заболеваниями [12], даже если те выявлялись [10], а выступали в качестве симптомов депрессивного состояния [15].

Напротив, программой ПАРУС охвачены больные, наблюдающиеся в медицинской учреждении, однако не психиатрами, а врачами терапевтических специальностей. У каждого из обследованных пациентов — примерно 3 актуальных заболевания. При этом депрессии у них являются не самостоятельными психическими расстройствами, в лишь особыми (пуская и психическими) симптомами болезней [3]. Учитывая эти особенности изученных больных, вполне можно допустить, что боли у них гораздо теснее связаны с актуальными заболеваниями, нежели с депрессиями. Это полностью совпадает с данными отдельных исследований, в которых изучали пациентов с аналогичными характеристиками [11, 19].

Выявленные положительные корреляции между ИМТ и интенсивностью болей множественной локализации в целом соответствуют данным публикаций, сообщающих о разных процессах, способствующих развитию болевых ощущений при ожирении и избыточной массе тела. В частности, приводятся сведения о хроническом воспалении жировой ткани, которая инфильтрирует не только висцеральную брюшину, но и различные органы, а также мышцы [9]. Сообщают также о так называемом анионном сдвиге [2], который нарушает тормозящие функции ГАМКергической системы и усиливает проведение болевых импульсов. В то же время выявленные положительные корреляции между ИМТ и интенсивностью болей множественной локализации, как правило, носят слабый характер и уступают по силе положительным корреляциям между уровнем мультиморбидности и выраженностью тех же болевых жалоб, что позволяет выдвинуть такую гипотезу: ожирение и избыточная масса тела не столько сами вызывают боли множественной локализации, сколько усиливают уже имеющиеся и связанные с разными заболеваниями. Принципиально важно то, что данная закономерность характерна для всех изученных выборок, причем в некоторых из них она, по всей видимости, носит достаточно выраженный характер. Так, у больных, наблюдающихся эндокринологами, отмечаются средневыраженные корреляции между ИМТ и интенсивностью болей множественной локализации. У пациентов, включенных в ПАРУС неврологами, аналогичные корреляции, хотя и слабые, но, судя по величине коэффициента r ($r=0,28$), близки к средневыраженным.

Полученные в настоящем исследовании данные позволяют утверждать, что взаимосвязь между ожирением, избыточной массой тела, с одной стороны, и болями — с другой может быть более сложной, чем описанная в литературе [13, 24]. Действительно, нами установлена слабая отрицательная корреляция между ИМТ и абдоминалгиями (как и другими проявлениями диспепсии). На первый взгляд, ожирение и избыточная масса тела способны не только усиливать боли, но и ослаблять их, но, скорее всего, это связано с иной зависимостью. Заболевания, сопровождающиеся выраженной диспепсией и абдоминалгиями, могут способствовать снижению

ИМТ, однако такое положительное (для лиц с ожирением и избыточной массой тела) влияние выражено весьма слабо.

Данные исследования позволяют сформулировать достаточно много касающихся как диагностики, так и лечения болевых практических рекомендаций, которые могут быть изложены в отдельной публикации. Здесь же уместно привести лишь наиболее важные из них. В частности, данные исследования позволяют заключить, что при анализе причин болевых ощущений у пациентов, наблюдающихся врачами терапевтических специальностей, гораздо важнее выявить высокий уровень мультиморбидности и патологический ИМТ, нежели депрессию. Очевидная связь болей с уровнем мультиморбидности указывает на необходимость определенной коррекции тактики лечения, так как в этой ситуации высока вероятность полипрагмазии. Снизить число применяемых препаратов можно, используя лекарственные средства двойного назначения: предназначенные для лечения заболевания и в то же время способствующие снижению ИМТ и выраженности патогенетических процессов, связанных с развитием болей при ожирении и избыточной массе тела. К таким препаратам относятся, например, 2 ингибитора карбоангидразы — ацетазоламид (Диакарб) и топирамат (Топалепсин). Первый из них широко используется в неврологии для лечения гидроцефалии, синдрома ночного апноэ, а также в кардиологии как мочегонное средство [6]. Второй — противозепилептический препарат [7]. Однако оба они, снижая активность карбоангидраз разных типов, могут способствовать редукции воспаления в жировой ткани, а также анионного сдвига в центральной нервной системе [21]. Кроме того, согласно некоторым современным данным, угнетая карбоангидразу 5-го типа, рассматриваемые препараты будут замедлять синтез жировой ткани [18].

Чрезвычайно слабая связь между тяжестью депрессии и интенсивностью болей не дает основания для отказа от антидепрессивной терапии, так как депрессивные состояния могут неблагоприятно влиять на другие аспекты клинической картины заболевания, равно как и снижать качество жизни больных [5]. Однако при лечении депрессии предпочтительны антидепрессанты двойного назначения: препараты, которые не только купируют депрессию, но и, снижая аппетит, могут способствовать уменьшению выраженности ожирения или избыточной массы тела. Один из них — флуоксетин (Профлузак), который давно уже используется в нашей стране, в том числе для лечения депрессивных состояний у больных, наблюдающихся терапевтами [8].

Литература

1. Андрищенко А.В., Дробижев М.Ю., Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(d) в диагностике депрессий в общемедицинской практике // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 2003; 103 (5): 11–8.
2. Дробижев М., Федотова А., Кикта С. Психоневрология и психосоматика. Современные тенденции // Врач. — 2014; 3: 2–6.
3. Дробижев М.Ю., Кикта С.В., Федотова А.В. и др. Просто депрессия. Вопросы и ответы / М.: ООО «Маркетинговая Машина», 2013; 100 с.
4. Дробижев М.Ю., Макух Е.А. Депрессии у больных, наблюдающихся врачами разных специальностей в общей медицине // Психиатр. и психофармакотер. — 2007; 9 (4): 26–9.
5. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Дробижев М.Ю. и др. Психокardiология / М.: Медицинское информационное агентство, 2005; 784 с.
6. Справочник Видаль. Лекарственные препараты. Диакарб. http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/diacarb.htm
7. Справочник Видаль. Лекарственные препараты. Топалепсин. http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/topalepsin_22435.htm

8. Федин А.И., Подобедова Н.С. Эффективность флуоксетина у больных психовегетативными расстройствами и хроническими болевыми синдромами // Психиат. и психофармаколог. – 2000; 3: 52–4.

9. Шварц В. Воспаление жировой ткани (ч. 1). Морфологические и функциональные проявления // Пробл. эндокринолог. – 2009; 55 (4): 44–9.

10. Agüera-Ortiz L., Failde I., Cervilla J. et al. Unexplained pain complaints and depression in older people in primary care // J. Nutr. Health Aging. – 2013; 17 (6): 574–7.

11. Ataoğlu E., Tiftik T., Kara M. et al. Effects of chronic pain on quality of life and depression in patients with spinal cord injury // Spinal. Cord. – 2013; 51 (1): 23–6.

12. Beek van M., Oude Voshaar R., Beek A. et al. A brief cognitive-behavioral intervention for treating depression and panic disorder in patients with noncardiac chest pain: a 24-week randomized controlled trial // Depress Anxiety. – 2013; 30 (7): 670–8.

13. Briggs M., Givens D., Schmitt L. et al. Relations of C-reactive protein and obesity to the prevalence and the odds of reporting low back pain // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 2013; 94 (4): 745–52.

14. Failde I., Dueñas M., Agüera-Ortiz L. et al. Factors associated with chronic pain in patients with bipolar depression: a cross-sectional study // BMC Psychiatry. – 2013; 13: 112.

15. Kawamura A., Shimodera S., Furukawa T. et al. Effect of depression-related somatic pain on treatment satisfaction and daily living functions // Int. J. Psychiatry Med. – 2013; 46 (1): 27–38.

16. Liu Y., Zhang Y., Jin M., et al. Study on clinical effect enhancement of acupuncture for depression with chronic pain treated with SSRI antidepressants // Zhongguo Zhen Jiu. – 2013; 33 (8): 689–91.

17. Muhtz C., Rodriguez-Raecke R., Hinkelmann K. et al. Cortisol response to experimental pain in patients with chronic low back pain and patients with major depression // Pain Med. – 2013; 14 (4): 498–503.

18. Scozzafava A., Supuran C., Carta F. Antiobesity carbonic anhydrase inhibitors: a literature and patent review // Exp. Opin. Ther. Pat. – 2013; 23 (6): 725–35.

19. Tate D., Forchheimer M., Karana-Zebari D. et al. Depression and pain among inpatients with spinal cord injury and spinal cord disease: differences in symptoms and neurological function // Disabil. Rehabil. – 2013; 35 (14): 1204–12.

20. Walter S., Jones M., Talley N. et al. Abdominal pain is associated with anxiety and depression scores in a sample of the general adult population with no signs of organic gastrointestinal disease // Neurogastroenterol. Motil. – 2013; 25 (9): 741–e576.

21. Wang B., Samanani N., Roth S. et al. Spinal Carbonic Anhydrase Contributes to Nociceptive Reflex Enhancement by Midazolam, Pentobarbital, and Propofol // Anesthesiology. – 2003; 98: 921–7.

22. Wristen B., Fountain S. Relationships between depression, anxiety, and pain in a group of university music students // Med. Probl. Perform. Art. – 2013; 28 (3): 152–8.

23. Wyshak G. Health disparities paradoxes: depression and chronic back pain in college alumnae and U.S. women, 39–49 // Scand. J. Public Health. – 2013; 41 (3): 230–2.

24. Zhao I., Bogossian F., Turner C. The effects of shift work and interaction between shift work and overweight/obesity on low back pain in nurses: results from a longitudinal study // J. Occup. Environ. Med. – 2012; 54 (7): 820–5.

PAIN, MULTIMORBIDITY, BODY MASS INDEX, AND DEPRESSION: RESULTS OF CORRELATION ANALYSIS

M. Drobizhev¹, MD; A. Fedotova², Candidate of Medical Sciences;

S. Kikta³, Candidate of Medical Sciences

¹Zdorovoe Serdtse (Healthy Heart) Research, Education, and Clinical Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

³Polyclinic Three, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation

The intensity of painful sensations was found to correlate differently with multimorbidity level, body mass index, and depression severity.

Key words: pain, multimorbidity, body mass, depression, Diacarb.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ДИАГНОСТИКА БИПОЛЯРНОГО АФФЕКТИВНОГО РАССТРОЙСТВА II ТИПА

А. Ушкалова,
Е. Костюкова, кандидат медицинских наук,
С. Мосолов, доктор медицинских наук, профессор
Московский НИИ психиатрии
E-mail: annaushk@yandex.ru

Приводятся результаты диагностического исследования по выявлению биполярного аффективного расстройства II типа у пациентов, наблюдающихся с текущим диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства. Результаты исследования обсуждаются в сравнении с данными литературы.

Ключевые слова: биполярное расстройство II типа, диагностика.

Биполярное аффективное расстройство (БАР) – хроническое фазно-протекающее заболевание, ассоциирующееся с высокой смертностью вследствие суицида, риск которого в 20–30 раз превышает таковой у населения в целом, с частой соматической коморбидностью [1–3] и занимающее по показателю бремени заболевания (смертность + инвалидизация) 6-е место в мире [4]. В соответствии с современными представлениями выделяют 2 основные формы БАР – I типа (БАРИ) и II типа (БАРП).

Результаты многочисленных исследований не оставляют сомнений в том, что БАРП является относительно самостоятельным заболеванием с низкой вероятностью (≤5–7%) трансформации в БАРИ [5–7]. Существенные различия между БАРИ и БАРП были продемонстрированы в области генетики [8, 9], биологии [10], нейропсихологии [11] и клиники [6, 12, 13]. Исследования последних лет не позволяют подтвердить и ранее выдвинутое предположение о том, что БАРП отличается от БАРИ более легким течением и лучшими исходами [14]. У пациентов с БАРП выше, чем у пациентов с БАРИ, риск хронического симптоматического течения заболевания с преобладанием депрессивной симптоматики [12], а качество жизни хуже даже в периоды эутимии [15, 16]. Есть данные о том, что личностные черты больных БАРП (меньшая экстраверсия, менее выраженные позитивные эмоции и более выраженный невротизм по сравнению с таковыми при БАРИ) повышают их уязвимость к стрессу и predisполагают к более частому развитию депрессии и реакций дезадаптации, что может оказывать негативное влияние на социальное функционирование в различных сферах [17, 18]. Кроме того, риск суицидального поведения и завершенного суицида у пациентов с БАРП по крайней мере не уступает таковому у пациентов с БАРИ [19], а, возможно, и превосходит его [20].

Накапливающиеся данные об особенностях течения заболевания и ответа на фармакотерапию также позволяют предположить, что лечение при БАРИ и БАРП требует дифференцированного подхода [21, 22]. Если основной целью под-

держивающей терапии при БАПИ является профилактика депрессий, то при БАПИ одинаково важно предотвращение как эпизодов депрессии, так и мании [22–24].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Диагностические критерии БАПИ были впервые включены в американскую классификацию DSM-IV (1994), а впоследствии – и в классификацию DSM-5 (2013); см. таблицу [25]. В клинической классификации МКБ-10 диагностические критерии БАПИ отсутствуют. В МКБ-10 БАПИ включено лишь в подрубрику «Другие биполярные аффективные нарушения» (F31.8) наряду с рекуррентными маниакальными эпизодами. Кроме того, в МКБ-10 выделяют категорию «БАР неуточненное», для которой отсутствуют диагностические критерии.

Сведения о распространенности БАР в целом и БАПИ достаточно противоречивы, что прежде всего определяется сложностями постановки правильного диагноза [26]. При использовании дефиниций DSM-5 распространенность БАПИ выше распространенности БАПИ, однако на практике БАПИ чаще остается нераспознанным. По данным зарубежных эпидемиологических исследований, распространенность БАПИ на протяжении жизни составляет 0,5–2,0%, БАР II – ≥2% [27, 28]. В недавно опубликованном исследовании The World Mental Health Survey Initiative в 11 странах распространенность БАПИ на протяжении жизни составила у взрослых 0,4%, у подростков – 3–4% [29].

Современные сведения о распространенности БАР в России отсутствуют. По данным Б.С. Беляева, в 80-х годах прошлого века распространенность БАПИ (маниакально-депрессивный психоз по классификации МКБ-9) составляла 0,36 случая на 1000 населения (0,036%) [30]; по данным Е.В. Паничевой (1982), доля больных БАР среди состоящих на учете в психоневрологическом диспансере составляла 0,045% [31]. Имеются также более общие сведения о соотношении распространенности всей группы аффективной патологии и шизофрении; согласно исследованиям, проведенным несколько десятилетий назад, оно составляет 1:100 [32]. Эти сведения противоречат результатам современных зарубежных исследований, в которых соотношение распространенности БАР и шизофрении составляет 1,5–2:1 [33, 34]. Распространенность БАПИ в российской популяции никак не изучалась.

В связи со сложностями диагностики около 70% пациентов с БАР изначально наблюдаются с другим диагнозом [35–

38]. Правильный диагноз БАР ставится в среднем лишь через 8–12 лет после начала заболевания [36, 39, 40]. У 60% больных БАПИ до постановки правильного диагноза происходит смена 3–4 диагнозов [41, 42]. Наиболее распространенный неправильный диагноз, который ставится больным БАР, – рекуррентное депрессивное расстройство (РДР), поэтому дифференциальную диагностику наиболее часто приходится проводить именно с ним [43, 44].

Неправильная диагностика приводит к неадекватной терапевтической тактике, назначению антидепрессантов, в том числе трициклических (ТЦА), что может ухудшать течение заболевания и приводить к формированию быстроциклического течения [45, 46].

Сложности диагностики БАПИ обусловлены сложностью выявления гипоманиакальных состояний, что связано с особенностями течения заболевания. Симптомы депрессии у пациентов с БАПИ встречаются в 39 раз чаще, чем симптомы гипомании [27]. Эти пациенты около 50% времени жизни находятся в состоянии депрессии и лишь 1% – в состоянии гипомании [12]. Кроме того, БАПИ чаще манифестирует с проявлений депрессии, чем гипомании, а у многих пациентов с БАПИ 1-му гипоманиакальному эпизоду предшествуют несколько эпизодов депрессии [6, 12]. Выявление гипомании осложняет и то, что пациенты, как правило, не считают гипоманию болезненным состоянием, а напротив, рассматривают ее как период наилучшего самочувствия и функционирования [25]. Для некоторых пациентов с БАПИ, особенно с легкими формами заболевания, во время эпизодов гипомании характерны высокая креативность и успешность в реализации краткосрочных планов и проектов, что может затруднять их обращение за медицинской помощью и снижать приверженность лечению [47].

При отсутствии зарегистрированных в анамнезе эпизодов гипомании или мании четких дифференциально-диагностических указаний для отнесения текущего депрессивного эпизода к БАР или РДР не существует. В литературе описаны лишь некоторые клинические различия между биполярной и униполярной депрессией, которые могут быть ориентиром для дифференциальной диагностики. В частности, более характерными для биполярной депрессии считают высокий уровень психомоторной заторможенности, тяжесть в теле, лабильность эмоций, гиперфагию с увеличением массы тела и гиперсомнию [48].

Кроме того, основными диагностическими критериями как мании, так и гипомании до сих пор считается повышенное на-

строение и (или) раздражительность. Между тем повышенная продуктивная активность является одним из ключевых симптомов гипомании и по диагностической ценности не уступает изменениям настроения [49]. Гиперактивность была внесена в диагностические критерии маниакального и гипоманиакального эпизодов американской классификации DSM-5, однако большинство клиницистов по-прежнему не считают этот симптом «прототипичным» и не диагностируют гипоманию при отсутствии гипертимного аффекта.

Диагностические критерии БАР по МКБ-10 и DSM-5

Классификация	БАПИ	БАПИ
МКБ-10	Наличие минимум 2 эпизодов, 1 из которых – маниакальный или смешанный	Отсутствуют диагностические критерии; отнесено в рубрику F31.8 «Другие биполярные аффективные расстройства»
DSM5	Наличие по крайней мере 1 маниакального или смешанного эпизода; большие депрессивные эпизоды характерны, но не обязательны	Наличие по крайней мере 1 гипоманиакального (длительностью ≥4 дней) и 1 большого депрессивного эпизода (длительностью ≥14 дней); отсутствие маниакальных эпизодов; гипоманиакальные и депрессивные эпизоды не соответствуют диагностическим критериям шизоаффективного расстройства и других психотических расстройств; быстрая смена депрессии и гипомании (альтернирующее течение) приводит к клинически значимым последствиям или нарушениям социального, профессионального или другого функционирования

Клинические признаки являются лишь ориентирами для установления диагноза БАР и сигналом к необходимости тщательного анализа анамнестических сведений с целью выявления возможной гипомании. Однако на практике ретро-спективное выявление гипомании крайне сложно, поэтому актуальная задача, решение которой позволит улучшить диагностику БАПИ, — разработка более четких критериев и эффективных диагностических инструментов, позволяющих выявлять гипоманию [50, 51].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИНСТРУМЕНТЫ

В настоящее время разработано достаточно много диагностических опросников и шкал для скрининга психических расстройств. В эпидемиологических исследованиях основными инструментами для выявления БАР являются опросники Mood Disorder Questionnaire (MDQ) [52], Hypomania Checklist (HCL-32) [53] и шкала Bipolar Spectrum Diagnostic Scale (BSDS) [54].

MDQ был переведен на несколько языков и валидизирован в разных странах. Исследования показали, что он имеет достаточно высокую чувствительность в отношении БАРИ, но низкую — в отношении БАПИ и других расстройств биполярного спектра [55–57]. В 3 исследованиях показано, что при применении MDQ в качестве первого диагностического инструмента из поля зрения врачей выпадают примерно 1/3 пациентов с БАР, имевших ложнонегативные показатели по данной шкале [56]. Кроме того, эффективность скрининга при использовании MDQ значительно колеблется в медицинских учреждениях разного типа [56].

Шкала BSDS, разработанная специально для скрининга БАР, хуже апробирована, чем MDQ [58], но есть данные, что она превосходит последний по эффективности скрининга расстройств биполярного спектра у пациентов с большими депрессивными эпизодами [59]. В то же время в исследовании с участием 181 пациента, 90% которых страдали БАРИ, чувствительность шкалы BSDS составила 0,52, что позволило авторам подвергнуть сомнению ее диагностическую ценность [60]. В другом исследовании с участием 1100 амбулаторных психиатрических пациентов показана высокая негативная прогностическая ценность шкалы BSDS, позволяющая эффективно исключать диагноз БАР, но ее низкая позитивная прогностическая ценность ставит под сомнение возможность ее применения со скрининговой целью для постановки этого диагноза [61].

К числу достаточно хорошо изученных инструментов относится самоопросник HCL-32, основной целью при разработке которого было выявление симптомов гипомании [53]. Валидизация HCL-32 в разных странах показала его высокую чувствительность в дифференциации БАР и РДР наряду с краткостью и простотой использования, что позволило исследователям рекомендовать HCL-32 для применения со скрининговой целью в медицинской практике [62–69]. Применение опросника HCL-32 в сочетании со сбором семейного анамнеза, по мнению некоторых исследователей, является лучшим подходом для выявления нераспознанного БАР у пациентов с разными психиатрическими диагнозами [70].

Для оценки «степени заболевания», т.е. определения места пациента в едином континууме биполярных расстройств, предложен Индекс биполярности (ИБ) [26]. Он учитывает такие факторы, как наследственность, возраст манифестации, коморбидность, преморбидные особенности личности, что, хотя и не является основополагающим фактором диагностики, может быть полезным уже при 1-м эпизоде заболевания [36].

Кроме того, этот инструмент позволяет оценить особенности ответа пациента на лечение нормотимиками и антидепрессантами (в случае проведения предшествующей терапии). Однако в сравнительных исследованиях пациентов с БАР со здоровыми лицами или с больными с РДР ИБ не оценивался [71].

В России своевременную диагностику БАПИ осложняет отсутствие не только диагностических критериев для этого типа заболевания в классификации МКБ-10, но и валидизированных русскоязычных версий опросников, применяемых для его диагностики.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ НЕИНТЕРВЕНЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ВЫЯВЛЕНИЮ БАПИ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ, НАБЛЮДАЮЩИХСЯ С ТЕКУЩИМ ДИАГНОЗОМ РДР

Нами было проведено 1-е в России наблюдательное неинтервенционное исследование, посвященное диагностике БАПИ у пациентов, наблюдавшихся с текущим диагнозом РДР [72]. Участниками исследования были 409 человек в возрасте от 18 до 65 лет, в том числе 9,8% амбулаторных и 90,2% стационарных пациентов Московского НИИ психиатрии и Городской клинической психиатрической больницы №4 им. П.Б. Ганнушкина. Средний возраст участников составил 48,4 года (SD=10,8); соотношение лиц мужского и женского пола соответственно — 22,2/77,8%.

Обследование проводилось в течение 1 визита путем опроса пациента и анализа медицинской документации. Для определения различий между пациентами с БАПИ и РДР в каждой группе анализировались социально-демографические характеристики, коморбидные психические и соматические заболевания, степень суицидального риска и дополнительные признаки: наследственность; возраст начала заболевания; описание текущего эпизода и течение заболевания; эффект от терапии антидепрессантами и нормотимиками по ИБ. Дополнительно оценивалась предшествующая поддерживающая терапия, которую пациенты получали ≥ 3 мес за последний год. У всех пациентов определяли уровень функционирования по основным показателям: социально значимые виды деятельности, включая работу и учебу; личные взаимоотношения и отношения в обществе; самообслуживание; вызывающее или агрессивное поведение. Использовали шкалу PSP (The Personal and Social Performance Scale) [73].

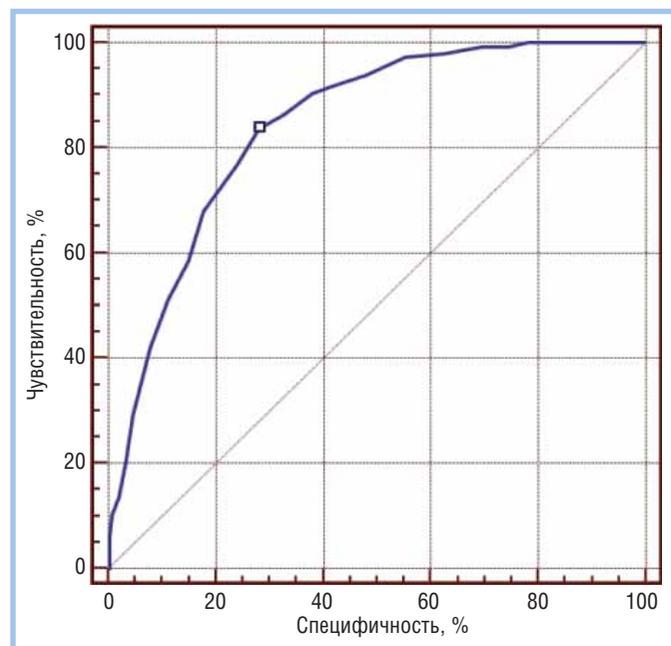
Стандартизованный психиатрический диагноз ставили, исходя из результатов интервью по опроснику MINI [74]; интервью проводил исследователь, прошедший специальный тренинг. Другой исследователь, «ослепленный» к результатам обследования по MINI, опрашивал пациента по шкале HCL-32, и он же проводил обследование по ИБ и PSP.

По результатам обследования по опроснику MINI пациенты были разделены на 3 группы: 1-я — с подтвержденным диагнозом РДР; 2-я — с диагнозом, измененным на БАПИ; 3-я — с диагнозом, измененным на БАРИ. Диагноз РДР был подтвержден у 242 (59,2%) пациентов, остальным 167 (40,8%) был поставлен диагноз БАПИ (35,9%) или БАРИ (4,9%). При обследовании по шкале HCL-32 суммарный балл у больных с диагнозом, измененным на БАПИ (20,9), оказался существенно выше, чем у больных с верифицированным диагнозом РДР (10,85), и у пациентов с диагнозом, измененным на БАРИ (18,2). Пациенты с БАРИ из дальнейшего анализа были исключены, поскольку это не входило в задачи исследования.

В целом результаты, полученные нами при валидации шкалы HCL-32, практически полностью совпадают с таковыми у зарубежных исследователей. Оптимальная точка разделения для диагностики БАПИ и РДР составила, как в исследо-

вании разработчиков и в большинстве других исследований, $\geq 14,0$ баллов. При этом соотношение чувствительности и специфичности в точке разделения в нашем исследовании было даже несколько лучше, чем в большинстве зарубежных исследований, соответственно 83,67 и 71,90% (например, в исследовании разработчиков чувствительность составила 80%, специфичность — 51%) [53]. В нашем исследовании в отличие от ряда других значимые различия суммарного балла по шкале NCL-32 были выявлены не только между группами с БАРП и РДР, но и между группами с БАРП и БАРИ. Поскольку пациенты с БАРИ из дальнейшего анализа были исключены, диагностическая ценность NCL-32 в отношении дифференцирования между БАРП и БАРИ не определялась. Что касается дифференциальной диагностики между БАРП и РДР, то площадь под ROC-кривой (см. рисунок) составила 0,84, что свидетельствует о высокой диагностической ценности шкалы NCL-32 [76].

Анализ отдельных факторов по шкале NCL-32 также позволил выявить значимые статистические различия между больными БАРП и РДР по 28 из 32 показателей, а 4 показателя (повышенная активность, рискованное вождение, более частые ссоры, употребление большего количества психотропных лекарств), разница между которыми оказалась недостоверной, также были более высокими в группе БАРП, чем в группе РДР. Логистическая регрессия с включением всех переменных шкалы позволила выявить 8 наиболее важных предикторов, обеспечивающих дифференциальную диагностику между БАРП и РДР: снижение потребности в сне; меньшие застенчивость и закомплексованность; говорливость; желание шутить и каламбурить; отвлекаемость; «скачки» мыслей; раздражение и утомление окружающих; приподнятое и оптимистичное настроение (пункты 1, 13, 18, 20, 21, 23, 26 и 28 раздела 2 опросника NCL-32). Подход с использованием взвешенных оценок показателей шкалы NCL-32, полученных при использовании логистической регрессии, позволил повысить ее чувствительность с 83,7 до 89,8% при сохранении специфичности (71,9 против 71,5%).



Характеристическая кривая для показателя суммы по шкале NCL-32

Таким образом, русскоязычная версия шкалы NCL-32 продемонстрировала хорошее соотношение чувствительности и специфичности, что позволяет рекомендовать ее для применения в медицинской практике для дифференциации РДР и БАРИ.

Апробация русскоязычной версии ИБ показала достоверные, на высоком уровне значимости ($p < 0,00001$), различия по суммарному баллу между больными РДР и БАРИ. Оптимальное соотношение чувствительности и специфичности данной шкалы (соответственно 73,5 и 72,3%) наблюдалось в точке 22 баллов. Наиболее значимым фактором, обуславливающим статистическую значимость различий между группами сравнения при оценке по ИБ, оказалось наличие гипоманиакальных состояний в анамнезе при оценке признака «Течение болезни, дополнительные симптомы». При оценке признака «Эффект терапии» заслуживают внимания достоверные различия в группе пациентов, оказавшихся резистентными к терапии антидепрессантами, или у которых отмена антидепрессантов провоцировала развитие мании или гипомании. Статистически значимые различия (преобладание в группе БАРИ) наблюдались и по наследственной отягощенности, хотя объективными сведениями по данному вопросу обладали лишь ограниченное число участников, большинство же могли лишь ответить, что родственники находились под наблюдением психиатра — одна из отличительных особенностей организации психиатрической помощи в России. Тем не менее среди пациентов, у которых были родственники с БАРИ или РДР, достоверно (на высоком уровне статистической значимости) преобладали больные из группы БАРИ (15,6 против 5,4%; $p = 0,00349$).

Единственным признаком шкалы ИБ, по которому не было выявлено достоверных различий, оказался возраст начала заболевания, в том числе ранний (до 20 лет). Однако начало заболевания в возрасте до 30 лет достоверно чаще наблюдалось в группе БАРИ (42,2 против 30,6%; $p = 0,027$), чем в группе РДР.

Аналогичные данные были получены и при анализе социально-демографических характеристик. В группе БАРИ заболевание начиналось в несколько более молодом возрасте (в 34 года против 36 лет в группе РДР), а первые доманифестные симптомы заболевания при БАРИ появлялись достоверно раньше ($p = 0,035$), чем при РДР — в 32 года ($SD = 11$) против 34 лет ($SD = 11$). Пациенты с БАРИ несколько раньше попадали в поле зрения психиатра — 1-й психиатрический диагноз им ставили в 38 лет ($SD = 11$), в то время как больным РДР — в 39 ($SD = 11$), но период до постановки окончательного (верифицированного) диагноза в группе БАРИ был достоверно большим — 15 против 12 лет в группе РДР ($p = 0,045$).

По другим социально-демографическим характеристикам, включая возраст, пол, уровни образования и занятости, в том числе работу по специальности, пациенты 2 групп не различались. Возможно, что отсутствие различий между группами по некоторым социально-демографическим признакам — например, по уровню образования, занятости, доле одиноких лиц — объясняется преобладанием больных БАРИ с поздним началом заболевания. При этом у больных с БАРИ прослеживалась тенденция к более редкому вступлению в брак и было достоверно больше повторных браков, что совпадает с результатами других исследований [76].

В группе БАРИ статистически значимо преобладали пациенты, наблюдавшиеся стационарно; среди них практически отсутствовали пациенты, ни разу не госпитализированные в связи с психическим заболеванием в течение

жизни (1,4 против 9,9% в группе РДР; $p < 0,01$). Среднее число госпитализаций у больных БАПИ превосходило таковое у больных РДР: 3,5 ($SD=2,1$) против 3,0 ($SD=2,5$); медиана госпитализаций составила соответственно 3,0 и 2,0 ($p=0,006$).

Наиболее распространенными коморбидными психическими заболеваниями в обеих группах были тревожные расстройства, среди которых лидировало паническое расстройство, которое в течение жизни встречалось примерно с одинаковой частотой у пациентов с БАПИ и РДР (соответственно 12,2 и 14,5%). Социальная фобия на момент обследования имела место у 13 участников исследования в каждой группе; у 1 пациента из группы БАПИ она отмечалась в прошлом. Распространенность обсессивно-компульсивного расстройства в целом была невысока, оно было зарегистрировано лишь у 19 участников, но достоверно чаще встречалось у пациентов с БАПИ, чем у пациентов с РДР (соответственно 11,6 и 0,8%; $p < 0,0001$). Распространенность посттравматического синдрома была крайне низкой в обеих группах.

Психотические симптомы в период текущей депрессии отмечались лишь у 1 (0,7%) пациента с БАПИ, а на протяжении жизни – у 3 (2,0%) пациентов с БАПИ и у 2 (0,8%) – с РДР. Во всех случаях они наблюдались только в период депрессивной фазы. Наличие наркотической зависимости и злоупотребление наркотиками в момент обследования признал лишь 1 (0,7%) пациент с БАПИ, наличие алкогольной зависимости – 7 (4,8%) пациентов с БАПИ и 5 (2,1%) – с РДР.

Суицидальные тенденции отсутствовали у большинства пациентов с обоими диагнозами, в том числе у 103 (70,1%) пациентов с БАПИ и у 179 (74,0%) – с РДР. В анамнезе суицидальные попытки были зарегистрированы у 3 (2%) пациентов с БАПИ и у 12 (5%) – с РДР. Статистически значимые различия по этому признаку между группами отсутствовали ($\chi^2=4,0$; $p=0,13$). Высокий риск самоубийства несколько чаще отмечался у пациентов с РДР, однако эти различия не достигали статистической значимости.

Относительно невысокая коморбидность с тревожными расстройствами и злоупотреблением психоактивными веществами (ПАВ), а также невысокий риск суицидального поведения у пациентов с БАПИ, возможно, объясняются поздним возрастом начала заболевания у большинства пациентов. Низкий уровень потребления алкоголя и других ПАВ больными БАПИ может быть также связан с преобладанием среди участников исследования женщин [77, 78]. В этом отношении наши данные существенно отличаются от результатов других исследований, в которых уровень злоупотребления алкоголем среди больных БАПИ составлял в среднем 30%, другими ПАВ – от 14 до 60% [77]; наиболее вероятным объяснением этого является нежелание пациентов признавать злоупотребление ПАВ.

Среди сопутствующих соматических заболеваний в группе БАПИ достоверно чаще, чем в группе РДР, наблюдались расстройства пищеварения, сахарный диабет (СД), ожирение и нарушения функции щитовидной железы. Высокий уровень соматической коморбидности у больных БАПИ и БАПИ, способствующей ухудшению качества жизни и сокращению ее продолжительности, отмечен во всех проведенных ранее исследованиях [2, 3]. В частности, риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с БАПИ в 2,3 раза превышает таковой для населения в целом [79]; распространенность СД типа 2 в 3 раза выше общепопуляционного уровня [80]. К числу наиболее частых соматических заболеваний у пациентов с БАПИ, помимо сердечно-сосудистой патологии и СД, относятся ожирение, дисфункция щитовидной железы, хронические боли, особенно головные, заболевания органов ды-

хания и пищеварения [2, 3]. Этому могут способствовать общие патофизиологические механизмы развития заболеваний, опосредованные через гипоталамо-гипофизарно-адреналовую ось и дисфункцию митохондрий, общие генетические связи и эпигенетические взаимодействия, а также образ жизни больных БАПИ и побочные эффекты фармакотерапии [80]. В среднем продолжительность жизни у больных БАПИ вследствие суицидов и сопутствующих соматических заболеваний сокращается на 9 лет, период трудоспособности – на 14 лет [20, 79].

Уровень социального функционирования в целом существенно не различался у больных БАПИ и РДР, несмотря на то, что различия по общему баллу шкалы PSP носили статистически значимый характер (70,7 против 68,6; $p < 0,03$). Это согласуется с данными зарубежных исследований, в которых показано, что во время эпизода депрессии тяжесть нарушений социального функционирования определяется тяжестью клинических симптомов и не зависит от типа депрессивного расстройства [27, 81, 82].

Какую-либо профилактическую курсовую фармакотерапию длительностью ≥ 3 мес в предшествующем исследованию году получали 150 пациентов, в том числе 110 – в группе РДР и только 40 – в группе БАПИ. Из больных БАПИ 55,2% получали антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, 31% – ТЦА.

Таким образом, в нашем исследовании показано, что диагностические ошибки являются основной причиной невыявления БАПИ в российской популяции пациентов. Среди больных, наблюдающихся с диагнозом РДР, доля пациентов с БАПИ составляет 40,8%, в том числе с БАПИ – 4,9%, с БАПИ – 35,9%. Средний период до постановки правильного диагноза БАПИ составляет 15 лет с момента начала заболевания. Из-за неправильного диагноза 17% пациентов получали длительную терапию антидепрессантами, из них 31% – ТЦА, которые могут приводить к утяжелению течения заболевания и формированию быстрой цикличности.

Другим важным результатом нашего исследования явилось подтверждение диагностической ценности при дифференциации между РДР и БАПИ русскоязычной версии опросника HCL-32. Необходимо дальнейшее изучение предложенной нами редуцированной 8-пунктной шкалы. В случае подтверждения ее валидности она может стать удобным инструментом для применения в повседневной психиатрической практике.

Апробация русскоязычной версии ИБ выявила достоверные, высокого уровня значимости, различия по суммарному баллу между больными РДР и БАПИ. Основную роль в разделении БАПИ и РДР по ИБ играло наличие отчетливых гипоманиакальных состояний, что позволяет рекомендовать ИБ в качестве дополнительного (но не основного) инструмента для подтверждения диагноза БАПИ.

Список литературы см. на сайте редакции www.rusvrach.ru

PREVALENCE AND DIAGNOSIS OF BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER TYPE II

A. Ushkalova; E. Kostyukova, Candidate of Medical Sciences; Professor S. Mosolov, MD

Moscow Research Institute of Psychiatry

The paper gives the results of a diagnostic study to detect bipolar affective disorder type II among the patients followed up for a current diagnosis of recurrent depressive disorder at the Moscow Research Institute of Psychiatry and the P.B. Gannushkin City Clinical Psychiatric Hospital Four and discusses its results as compared to the data available in the literature.

Key words: bipolar affective disorders type II, diagnosis.

О «ПАРАДОКСЕ ОЖИРЕНИЯ» В ВЫЖИВАЕМОСТИ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Л. Эфрос¹,

И. Самородская², доктор медицинских наук, профессор

¹Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск

²Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, Москва

E-mail: samor2000@yandex.ru

Несмотря на то, что избыточная масса тела и ожирение считаются факторами риска развития ряда заболеваний и состояний, есть свидетельства наличия «парадокса ожирения» – лучшей отдаленной выживаемости больных с избыточной массой тела и ожирением.

Ключевые слова: «парадокс ожирения», отдаленная выживаемость пациентов, коронарное шунтирование.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) включила ожирение в Международную классификацию болезней еще в 1950 г. По данным ВОЗ, в 2008 г. более чем у 1,6 млрд взрослого населения планеты имелась избыточная масса тела (МТ), в том числе более чем у 500 млн могло быть диагностировано ожирение, а к 2030 г., в соответствии с экспертными оценками, эти цифры удвоятся [1].

В крупных эпидемиологических исследованиях продемонстрировано, что избыточный индекс МТ (ИМТ) и ожирение являются важнейшими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их жизнеугрожающих осложнений [2, 3]. Ожирение влечет за собой ряд неблагоприятных последствий для здоровья, социальные, психологические и экономические проблемы, затрагивающие как отдельного человека, так и общество в целом [4, 5].

В то же время опубликовано немало исследований, посвященных изучению так называемого «парадокса ожирения», в которых показано, что в отдельных популяционных группах (люди пожилого возраста, с некоторыми кардиологическими заболеваниями, хронической почечной недостаточностью при применении диализа) выживаемость пациентов с избыточной МТ и ожирением выше, чем при нормальной МТ [6–13].

Метаанализ, в котором представлены результаты 9 опубликованных исследований (28 209 пациентов; средний срок наблюдения – 2,7 года), показал [11], что риск смерти от всех причин среди лиц с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и избыточной МТ по сравнению с показателем при нормальной МТ составляет 0,84, а среди людей с ожирением – еще меньше: 0,67. В этих же группах риск смерти от сердечных причин составил соответственно 0,81 и 0,6. При равных классах ХСН в течение 3 лет наблюдения от сердечно-сосудистых причин погибают на 40% больше людей с нормальным ИМТ, чем с ожирением [11].

Несмотря на то, что хирургический метод лечения ишемической болезни сердца (ИБС) сегодня рассматривается как наиболее эффективный в улучшении качества жизни, про-

филактике внезапной смерти и острого инфаркта миокарда (ОИМ) [14–16], взаимосвязь ИМТ, госпитальной летальности и отдаленных результатов после коронарного шунтирования (КШ) изучена недостаточно.

Целью нашего исследования было изучение влияния ИМТ на результаты лечения больных после операции КШ.

Исследование выполнено на основе данных Регистра больных ИБС, перенесших КШ в сочетании с коррекцией порока клапанов (ПК) сердца или без нее и (или) резекцией аневризмы левого желудочка за период 2000–2009 гг. в Челябинском межобластном кардиохирургическом центре (ЧМКЦ). Одной из основных учетных форм была электронная версия «Карты сбора информации о больном ИБС после реконструктивной операции на сосудах сердца». В рамках данного информационного ресурса регистрировали также сведения о летальном исходе на основании учета данных протоколов патологоанатомических вскрытий, журналов регистрации летальности медицинского учреждений, материалов отдела адресно-справочной работы УВД России по Челябинской области. Оценивали распределение больных в зависимости от величины ИМТ в соответствии с классификацией ВОЗ (2004), при этом уровень ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м² рассматривали как референсный (табл. 1).

Статистический анализ выполнен с помощью программы SPSS 20.0.1. Рассчитывали среднюю величину (М), стандартное отклонение (δ) и 95% доверительный интервал (ДИ), частоту признака в группе определяли в абсолютных числах и в %. Сравнение показателей в группах выполнено с помощью критерия χ^2 – для сравнения качественных показателей и однофакторного дисперсионного анализа (с поправкой Бонферрони) – для количественных показателей. Риск при однофакторном анализе оценивали, сравнивая частоту событий в 2 группах и вычисляя отношение шансов (ОШ). Многофакторный анализ влияния на госпитальную летальность выполнен методом логистической регрессии, анализ выживаемости – по методу Каплана–Майера, анализ факторов, влияющих на отдаленную выживаемость, – с помощью регрессии по методу Соx. За статистическую значимость различий принимали значение $p < 0,05$.

В табл. 2 представлены основные демографические, социальные и клинические характеристики пациентов.

Анализ распределения больных, поступивших для КШ, показал, что по возрасту и полу статистически значимых различий в зависимости от уровня ИМТ не было. Пациентов с указанием в анамнезе на курение было больше среди больных с нормальной и недостаточной МТ (соответственно 56,1 и 50%). Среди пациентов с ПИК преобладали лица

Классификация ВОЗ (группа)	ИМТ, кг/м ²	Больные ИБС после КШ (n=2398)
Недостаточная МТ (0-я)	<18,5	4
Нормальная МТ (1-я)	18,5–24,9	439
Избыточная МТ (2-я)	25,0–29,9	1143
Ожирение, степень		
I (3-я)	30,0–34,9	656
II (4-я)	35,0–39,9	133
III (5-я)	≥40,0	23

с избыточной МТ и ожирением I–III степени, но наличие аневризмы чаще отмечалось при недостаточной и нормальной МТ (соответственно 25 и 18,5%). Среди больных с III–IV ФК стенокардии различий в ИМТ не было. Среди больных с ХСН II–IIa стадии преобладали лица с ожирением III степени, а при ХСН IIб стадии и III–IV ФК стенокардии (декомпенсация) – лица с пониженной МТ (см.

табл. 2). ОНМК в анамнезе чаще регистрировали при нормальной МТ.

Анализ показал, что для пациентов с избыточным ИМТ была характерна более высокая, чем при нормальном ИМТ, частота АГ (ОШ=1,5; 95% ДИ – 1,22–1,9; $p<0,0001$). Отмечена также более частая регистрация многососудистого поражения ($p=0,008$) и 75% стеноза коронарных артерий

Социально-демографическая и клиническая характеристика больных с КШ в зависимости от ИМТ, абс. (%)

Таблица 2

Показатель	Группа с учетом ИМТ					
	0-я	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
Возраст (M±δ), годы	57,75±8,6	55,01±7,8	54,75±7,6	54,91±7,4	54,70±6,7	54,83±5,3
Возраст старше 60 лет	1 (25,0)	96 (21,9)	239 (20,9)	136 (20,7)	25 (18,8)	3 (13,0)
Мужчины	3 (75,0)	375 (85,4)	1096 (95,9)	573 (87,3)	110 (82,7)	12 (52,2)
Женщины	1 (25,0)	64 (14,6)	47 (4,1)	83 (12,7)	23 (17,3)	11 (47,8)
Курение	1 (50,0)	69 (56,1)	178 (49,6)	72 (34,0)	15 (32,6)	3 (42,9)
Наличие аневризмы	1 (25,0)	81 (18,5)	191 (16,7)	96 (14,6)	18 (13,5)	2 (8,7)
<i>ФК стенокардии</i>						
I	1 (25,0)	13 (3,0)	24 (2,1)	11 (1,7)	1 (0,8)	0
II	0	31 (7,1)	77 (6,7)	26 (4)	12 (9)	1 (4,3)
III	3 (75,0)	269 (61,3)	746 (65,3)	431 (65,7)	83 (62,4)	16 (69,6)
IV	0	101 (23)	238 (20,8)	151 (23)	29 (21,8)	3 (13,0)
Прогрессирующая стенокардия	0	25 (5,7)	58 (5,1)	37 (5,6)	8 (6,0)	3 (13,0)
Наличие ОНМК	0	13 (3,0)	22 (1,9)	8 (1,2)	2 (1,5)	0
Наличие ПИК	2 (50,0)	325 (74,0)	896 (78,4)	508 (77,4)	101 (75,9)	17 (73,9)
<i>Стадия ХСН по NYHA</i>						
I	1 (25,0)	117 (26,7)	323 (28,3)	178 (27,1)	33 (24,8)	4 (17,4)
IIa	2 (50,0)	253 (57,6)	642 (56,2)	378 (57,6)	83 (62,4)	17 (73,9)
IIб	1 (25,0)	69 (15,7)	177 (15,5)	98 (14,9)	17 (12,8)	2 (8,7)
III	0	0	1 (0,1%)	2 (0,3%)	0	0
<i>ФК ХСН</i>						
I	0	5 (1,1)	20 (1,7)	9 (1,4)	2 (1,5)	0
II	0	74 (16,9)	189 (16,5)	100 (15,2)	20 (15)	2 (8,7)
III	3 (75,0)	270 (61,5)	719 (62,9)	426 (64,9)	88 (66,2)	16 (69,6)
IV	1 (25,0)	90 (20,5)	218 (19,1)	121 (18,4)	23 (17,3)	5 (21,7)
Наличие АГ	2 (50,0)	234 (53,3)	727 (63,6)	478 (72,9)	113 (85,0)	21 (91,3)
Наличие СД	0	18 (4,1)	70 (6,1)	68 (10,4)	20 (15,0)	9 (39,1)
<i>Количество пораженных сосудов</i>						
1	1 (25,0)	48 (10,9)	99 (8,7)	57 (8,7)	10 (7,5)	3 (13,0)
2	1 (25,0)	106 (24,1)	219 (19,2)	102 (15,5)	18 (13,5)	5 (21,7)
3	2 (50,0)	145 (33,0)	362 (31,7)	240 (36,6)	47 (35,3)	11 (47,8)
Множественное поражение	0	140 (31,9)	463 (40,5)	257 (39,2)	58 (43,6)	4 (17,4)
75% стеноз и окклюзия	3 (75,0)	333 (75,9)	928 (81,2)	526 (80,2)	104 (78,2)	21 (91,3)
<i>Уровень ФВ до операции</i>						
<50%	4 (100,0)	361 (82,2)	894 (78,2)	554 (84,5)	108 (81,2)	20 (87,0)
Среднее значение (M±δ)	61,5±11,0	58,1±8,8	57,4±9,3	58,0±8,7	58,2±8,5	59,4±8,1

Продолжение табл. 2

Показатель	Группа с учетом ИМТ					
	0-я	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
<i>Инвалидность</i>						
До операции	1 (25,0)	145 (33,1)	386 (33,8)	227 (34,7)	55 (41,4)	13 (56,5)
Впервые	1 (25,0)	135 (30,8)	285 (25,0)	171 (26,1)	27 (20,3)	4 (17,1)
Всего после КШ	2 (50,0)	280 (63,8)	671 (58,7)	398 (60,8)	82 (61,7)	17 (73,9)
<i>Тип операции</i>						
АКШ	0	55 (12,5)	133 (11,6)	64 (9,8)	18 (13,5)	1 (21,7)
МКШ	0	45 (10,3)	86 (7,5)	48 (7,3)	10 (7,5)	2 (8,7)
АКШ + МКШ	2 (50,0)	261 (59,5)	747 (65,4)	455 (69,4)	89 (66,9)	18 (78,3)
Коррекция ПК + КШ	1 (25,0)	25 (5,7)	47 (4,1)	19 (2,9)	5 (3,8)	1 (4,3)
Резекция аневризмы + КШ	1 (25,0)	53 (12,1)	136 (11,9)	73 (11,1)	12 (9,0)	1 (4,3)
<i>Сопутствующие заболевания</i>						
Атеросклероз периферических артерий	0	19 (4,3)	45 (3,9)	16 (2,4)	4 (3,0)	0
Хронические заболевания легких	0	39 (8,9)	59 (5,2)	63 (9,6)	13 (9,8)	2 (8,7)
Злокачественные новообразования	0	1 (0,2)	0	1 (0,2)	0	0
ПК	1 (25,0)	14 (3,2)	27 (2,4)	12 (1,8)	2 (1,5)	1 (4,3)

Примечание. ФК – функциональный класс; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПИК – постинфарктный кардиосклероз; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; АКШ – аортокоронарное шунтирование; МКШ – маммарокоронарное шунтирование; ПК – порок клапана; ФВ – фракция выброса.

(ОШ=1,4; 95% ДИ – 1,1–1,8; p=0,0021). Соответственно, пациентам этой группы чаще выполняли АКШ + МКШ (ОШ=1,3; 95% ДИ – 1,02–1,6; p=0,0021) и реже – сочетанные операции: коррекция ПК + КШ (ОШ=0,59; 95% ДИ – 0,37–0,98; p<0,004). В этой группе было значимо меньше женщин (ОШ=0,25; 95% ДИ – 0,17–0,37; p<0,0001), пациентов с хроническими заболеваниями легких (ОШ=0,55; 95% ДИ – 0,37–0,85; p=0,006), лиц, впервые получивших инвалидность после операции (ОШ=0,75; 95% ДИ – 0,59–0,95; p=0,002), а также занимающихся физическим трудом (ОШ=0,79; 95% ДИ – 0,64–0,99; p=0,003).

Среди пациентов с ожирением I степени было значимо меньше, чем в группе с нормальным ИМТ, больных с перенесенным в анамнезе ОНМК (ОШ=0,41; 95% ДИ – 0,17–0,98; p=0,004). В то же время чаще выявляли такие сопутствующие заболевания, как АГ (ОШ=2,5; 95% ДИ – 1,82–3,0; p<0,0001) и СД (ОШ=2,7; 95% ДИ – 1,56–4,6; p<0,0001). Пациентам

этой группы чаще выполняли АКШ + МКШ (ОШ=1,5; 95% ДИ – 1,19–1,98; p=0,001) и реже – коррекцию ПК + КШ (ОШ=0,39; 95% ДИ – 0,2–0,74; p<0,003).

Среди пациентов с ожирением II степени также значительно чаще, чем при нормальном ИМТ, регистрировали АГ (ОШ=4,9; 95% ДИ – 2,9–8,2; p<0,0001) и СД (ОШ=4,1; 95% ДИ – 2,1–8,0; p<0,0001). В этой группе статистически значимо реже инвалидность определяли после КШ, поскольку больные при поступлении уже имели ее (ОШ=0,58; 95% ДИ – 0,36–0,92; p=0,003). Остальные различия показателей у пациентов этих групп были статистически незначимыми.

У пациентов с ожирением III степени значительно чаще, чем при нормальном ИМТ, регистрировали АГ (ОШ=9,2; 95% ДИ – 2,1–39,5; p<0,0001) и СД (ОШ=15,0; 95% ДИ – 5,7–39,1; p<0,0001), значительно выше была доля женщин (ОШ=5,4; 95% ДИ – 2,3–12,7; p<0,0001) и инвалидность определялась

статистически значимо чаще до КШ (ОШ=2,6; 95% ДИ – 1,1–6,1; p=0,002).

Анализ госпитальной летальности после КШ (табл. 3) показал, что для больных с пониженным (0-я группа) по сравнению с референсным значением (1-я группа) ИМТ была характерна максимальная летальность в госпитальном периоде – 25%.

Различия в госпитальной летальности были статистически значимыми между группой с нормальным и пониженным

Таблица 3

Группа больных	Госпитальная летальность после КШ, абс. %		
	Число пациентов		
	выписанные	умершие	всего
0-я (пониженный ИМТ)	3 (75,0)	1 (25,0)	4 (100,0)
1-я (нормальный ИМТ)	428 (97,5)	11 (2,5)	439 (100,0)
2-я (повышенный ИМТ)	1113(97,4)	30 (2,6)	1143 (100,0)
3-я (ожирение I степени)	645 (98,3)	11 (1,7)	656 (100,0)
4-я (ожирение II степени)	131 (98,5)	2 (1,5)	133 (100,0)
5-я (ожирение III степени)	23 (100,0)	0	23 (100,0)

ИМТ ($p=0,006$), однако следует учитывать, что число больных с недостаточной МТ было крайне малым. Статистически значимых различий между группами с нормальным и избыточным ИМТ, а также ожирением не найдено.

Анализ дожития по методу Каплана–Майера, который проводили в общей группе больных ИБС после КШ ($n=2398$) в зависимости от ИМТ, показал, что отдаленная (10-летняя) выживаемость была выше при ожирении III степени (76,9%), часть больных с дефицитом МТ выбыли из исследования (летальный исход) на 4-м году. В группе больных с ожирением II степени 10-летняя выживаемость составила 61,0%. В остальных группах этот показатель находился на одном уровне. Статистически значимых различий при применении методов LogRank (Mantel–Cox) и Breslow (Generalized Wilcoxon) не выявлено ($p=0,496$).

Многофакторный анализ госпитальной летальности больных ИБС после КШ показал (табл. 4), что в качестве ее независимых факторов выступают: многососудистое поражение, уровень ФВ < 50%, выполнение сочетанной операции – коррекция ПК + КШ, наличие хронических заболеваний легких. Различия в летальности пациентов с ИМТ были незначимыми при различных видах статистического анализа (одно- и многофакторном).

Несмотря на доказанную взаимосвязь ожирения и риска развития многих хронических неинфекционных (в том числе сердечно-сосудистых) заболеваний после КШ ни нами, ни в более крупном исследовании, включавшем 14 тыс. больных, убедительных данных, подтверждающих увеличение смертности при избыточном ИМТ, не получено. У пациентов с ожирением отмечена тенденция к увеличению смертности. Так, по данным U. Benedetto и соавт. [16], среди пациентов кардиохирургического профиля послеоперационная летальность с учетом риска летального исхода, оцениваемого по системе Euroscore, не различалась в группах с нормальной, избыточной МТ и ожирением [16]. В отдаленном периоде относительный риск смерти зависел от метода статистического анализа. Так, при использовании регрессионного анализа Cox была выявлена «протективная» роль избыточного ИМТ. В то же время при использовании метода «копия-пара» для создания групп, статистически значимо не отличающихся по другим признакам (кроме ожирения), выявлено, что в отдаленном периоде относительный риск смерти у пациентов с избыточным ИМТ ($OR=1,05$; 95% ДИ – 0,9–1,08; $p=0,4$) и болезненным ожирением ($OR=1,36$; 95% ДИ – 0,74–2,49; $p=0,3$) выше, чем при нормальном ИМТ, однако различия не были статистически значимыми, при других степенях ожирения различия оказались статистически значимыми

($OR=1,22$; 95% ДИ – 1,07–2,66; $p=0,006$). С учетом сказанного полученные результаты, вероятно, не могут служить надежным доказательством негативного влияния избыточного ИМТ и ожирения на исход КШ. Ряд специалистов полагают, что результаты публикаций о «парадоксе ожирения» обусловлены методологическими погрешностями исследований (случайные, систематические, публикационные ошибки) [17–19]. Например, среди грузных и тучных людей во всех исследованиях было значительно меньше курильщиков, что могло теоретически (несмотря на корректирующие методы учета факторов риска) обусловить статистическую ошибку. К неучтенным факторам следует отнести и влияние лечения статинами, которое может нивелировать взаимосвязь гипер- и дислипидемии, сопровождающих избыточный ИМТ и ожирение. Как показано в более ранних исследованиях, эти факторы являются ведущими в образовании атеромы в нативных артериях и шунтах, ухудшают прогноз течения ИБС [20]. Нельзя исключить, что гипохолестеринемический эффект статинов «нейтрализует» отрицательную взаимосвязь ожирения и гиперхолестеринемии и худшего прогноза выживаемости. Такая взаимосвязь у больных после КШ не рассматривалась.

Гипотезу, согласно которой избыточный ИМТ у некоторых групп людей сопряжен с меньшей смертностью, трудно воспринять, поскольку у населения в целом и у специалистов сложился четкий стереотип об однозначном вреде ожирения. Большинство специалистов не считают ожирение фактором, способствующим лучшей выживаемости при неблагоприятных для организма ситуациях и полагают, что оно является маркером не совсем еще понятного механизма такого улучшения. Основная версия такого парадокса допускает, что «не все формы ожирения одинаково плохи» [21].

Многофакторный анализ госпитальной летальности больных ИБС после КШ

Таблица 4

Фактор	p	ОШ	95% ДИ (нижняя–верхняя границы)
Наличие аневризмы	0,209	0,437	0,120–1,591
ОНМК	0,998	0,0	0,0
СД	0,518	0,815	0,440–1,513
Поражение сосудов	0,036	0,743	0,562–0,981
ФВ до операции	0,0	6,300	3,352–11,839
Пол	0,038	2,487	1,051–5,884
Возраст старше 60 лет	0,146	1,603	0,848–3,031
Резекция аневризмы	0,258	2,235	0,555–8,990
Протезирование клапанов	0,0	5,881	2,655–13,024
Хронические заболевания легких	0,0	5,693	2,852–11,363
<i>Группа по ИМТ</i>			
0-я	0,084	14,287	0,697–292,636
<i>Референсная группа</i>			
1-я			
2-я	0,319	1,477	0,686–3,180
3-я	0,904	0,946	0,384–2,330
4-я	0,654	0,698	0,145–3,365
5-я	0,998	0,000	0,0

ИМТ не является истинным показателем анатомической массы жировой ткани в организме и не позволяет дифференцировать избыточную МТ, обусловленную жировой или мышечной тканью [18]. В этой связи для диагностики ожирения и оценки эффективности его лечения предложено использовать ряд дополнительных лабораторных, инструментальных и физикальных методов определения объема жировой ткани и «метаболически нормального» ожирения (*metabolically healthy obese*) [21]. Кроме того, есть данные, что жировая ткань обладает свойствами активно функционирующей эндокринной ткани, секретирующей большое количество факторов, действующих аутокринно, паракринно или эндокринно, контролируя различные метаболические функции. Был предложен более широкий термин *adipose derived hormones* – адипопродуцируемые гормоны, *хотя сегодня чаще применяют название «адипокины»* [22–23]. Проводятся активный научный поиск молекулярных механизмов биосинтеза адипопродуцируемых гормонов и выяснение их роли в развитии различных патологических состояний, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний.

Отметим, что несмотря на крайне малое число больных с пониженным ИМТ, нами, как и в других исследованиях, у этой категории пациентов выявлен худший отдаленный прогноз. По нашим данным, у больных этой группы не было каких-либо особых изменений: ФВ до операции у всех была >40%, не выявлено также данных, подтверждающих кахексию сердечного или другого генеза. Некоторые исследователи, констатируя факт худшего прогноза и не объясняя его причину, полагают, что такие результаты должны мотивировать практикующих врачей более пристально контролировать пациентов с низкой МТ с сердечно-сосудистой патологией и использовать по отношению к ним более агрессивную тактику лечения [22].

Нами выявлена тенденция к увеличению смертности после КШ среди пациентов с выраженными формами ожирения, однако различия в отдаленном периоде не были статистически значимыми. При избыточном ИМТ и легкой форме ожирения выявлена тенденция к лучшему прогнозу, чем при нормальном ИМТ, при этом статистически значимые различия также отсутствовали. Полученные данные согласуются с мнением и других исследований.

Таким образом, сегодня убедительных данных, подтверждающих, что повышенный ИМТ у пациентов с сердечно-сосудистой патологией (в частности после КШ) ухудшает отдаленный прогноз, нет. Необходимы дальнейшие наблюдения с использованием данных персонализированных регистров.

Литература

- World Health Organization: Fact Sheet No.311 (May 2012). www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/
- Hubert H., Feinleib M., McNamara P. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study // *Circulation*. – 1993; 10: 968–77.
- Wilson P., D'Agostino R., Sullivan L. et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience // *Arch. Intern. Med.* – 2002; 162 (16): 1867–72.
- Keaver L., Webber L., Dee A. et al. Application of the UK Foresight Obesity Model in Ireland: The Health and Economic Consequences of Projected Obesity Trends in Ireland // *PLoS One*. – 2013; 8 (11): e79827. doi: 10.1371/journal.pone.0079827.
- Zhang J., Shi X., Liang X. Economic costs of both overweight and obesity among Chinese urban and rural residents, in 2010 // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. – 2013; 34 (6): 598–600.
- Носков С., Шерина Т., Пряничникова А. О положительной роли ожирения в клинике внутренних болезней // *Врач*. – 2013; 4: 13–7.
- Драпкина О.М., Дикур О.М. Избыточный вес и недостаток массы тела: между Сциллой и Харибдой // *Артериальная гипертензия*. – 2009; 5: 633–9.
- Oreopoulos A., McAlister F., Kalantar-Zadeh K. et al. The relationship between body mass index, treatment, and mortality in patients with established coronary artery disease: a report from APPROACH // *Eur. Heart J.* – 2009; 30 (21): 2584–92.
- Coutinho T., Goel K., Correa de Sa D. et al. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011; 57: 1877–86.
- Oreopoulos A., Padwal R., Kalantar-Zadeh K. et al. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis // *Am. Heart J.* – 2008; 156 (1): 13–22.
- Padwal R., McAlister F., McMurray J. et al. The obesity paradox in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction: a meta-analysis of individual patient data // *Int. J. Obes. (Lond)*. – 2013; Oct 31. Epub. ahead of print.
- Berrington de Gonzalez A., Hartge P., Cerhan J. et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults // *N. Engl. J. Med.* – 2010; 363 (23): 2211–9.
- Flegal K., Kit B., Orpana H. et al. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis // *JAMA*. – 2013; 309 (1): 71–82.
- Бокерия Л.А., Коваленко О.А., Ирасханов А.К. и др. Сравнительные отдаленные результаты полного артериального коронарного шунтирования и реваскуляризации внутренней грудной артерией и венами // *Бюлл. науч. центра сердеч.-сосуд. хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН*. – 2012; 13 (2): 49–57.
- Пя Ю.В. Ближайшие и отдаленные результаты реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009; 24 с.
- Benedetto U., Danese C., Codispoti M. Obesity paradox in coronary artery bypass grafting: Myth or reality? // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.05.028>.
- Strandberg T., Stenholm S., Strandberg A. et al. The «Obesity Paradox» Frailty, Disability, and Mortality in Older Men: A Prospective, Longitudinal Cohort Study // *Am. J. Epidemiol.* – 2013; 178 (9): 1452–60.
- Frühbeck G., Toplak H., Woodward E. et al. Oppert for the Executive Committee of the European Association for the Study of Obesity Obesity: The Gateway to Ill Health – an EASO Position Statement on a Rising Public Health, Clinical and Scientific Challenge in Europe // *Obes. Facts*. – 2013; 6: 117–20.
- Flegal K., Kit B., Orpana H. et al. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis // *JAMA*. – 2013; 309 (1): 71–82.
- Linden T., Bondjers G., Karlsson T. et al. Serum triglycerides and HDL cholesterol-major predictors of long-term survival after coronary surgery // *Eur. Heart J.* – 1994; 15 (6): 747–52.
- Coutinho T., Goel K., Corrêa de Sá D. et al. Combining Body Mass Index With Measures of Central Obesity in the Assessment of Mortality in Subjects With Coronary Disease: Role of Normal Weight Central Obesity // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013; 61 (5): 553–60.
- Summer R. Obesity paradox? // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013; 188 (10): 1266.
- Lavie C., De Schutter A., Patel D. et al. Body composition and survival in stable coronary heart disease: impact of lean mass index and body fat in the «obesity paradox» // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012; 60 (15): 1374–80.

OBESITY PARADOX IN SURVIVAL AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING L. EROS¹; Professor I. Samorodskaya², MD

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk

²State Research Center for Preventive Medicine, Moscow

Despite the fact that overweight and obesity are regarded as risk factors for a number of diseases and conditions, there is evidence for obesity paradox of better long-term survival in overweight and obese patients.

Key words: obesity paradox, long-term survival in patients; coronary artery bypass grafting.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

А. Байда, доктор медицинских наук,
О. Позднякова, кандидат медицинских наук,
К. Байда, кандидат медицинских наук,
Л. Перегудова
Ставропольский государственный медицинский университет
E-mail: baida_alex@front.ru

Сахарный диабет и диабетическая нейропатия – два патогенетически тесно связанных заболевания. При их лечении необходимо учитывать патогенез процессов, характерных для гипергликемии.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, лечение, Тиогаμμα.

Для описания патологии нервной системы при сахарном диабете (СД) используют термин «диабетическая нейропатия» (ДН), если отсутствуют другие причины [1]. Данные электрофизиологических исследований позволили установить ДН почти у 90% больных СД, при этом у каждого 4-го из них ДН выявляется уже на момент установления диагноза СД типа 2.

Медицинское и социально-экономическое значение проблемы ДН чрезвычайно велико вследствие высокой распространенности СД [2, 3], снижения качества жизни (КЖ) и социальной активности этих больных, а также значительной частоты поражения у них нервной системы, что нередко ведет к инвалидизации [2]. Не следует забывать и о существенных материальных затратах на лечение и социальное обеспечение таких больных. Ранняя диагностика ДН и рациональная терапия способствуют снижению частоты осложнений у больных СД, улучшению их КЖ и увеличению ее продолжительности [4].

Степень поражения нервной системы при СД напрямую зависит от длительности заболевания, степени его тяжести и возраста больных. Риск развития ДН зависит от гипергликемии, длительности заболевания, возраста пациента.

Предложено много классификаций ДН. Для практических целей наиболее удобна классификация ДН, учитывающая вовлеченность в патологический процесс спинномозговых нервов (периферическая нейропатия) и (или) вегетативной нервной системы (автономная нейропатия – АН). Так как автономная нервная система (АНС) регулирует витальные функции, поддерживает гомеостаз, она во многом определяет течение и исход при СД. Клиническая картина АН зависит от преимущественного поражения того или иного отдела АНС, чем объясняется многочисленность симптомов АН [5].

В таблице представлены наиболее часто встречающиеся формы АН и их клинические проявления.

Из всех форм АН встречается наиболее часто (у 72–93% больных) и быстро формируется (в первые 3–5 лет) кардиоваскулярная [6]. Она не только снижает КЖ, является важным фактором риска развития поздних осложнений СД, приводит к ранней инвалидизации, но и повышает летальность, являясь непосредственной причиной летальных исходов [7].

Для формирования программы лечения АН необходимо понимать суть процессов, происходящих при СД, и их роль в развитии АН.

Патогенез ДН – многофакторный. При ней происходит мультифокальная дегенерация периферических нервов – как соматических, так и автономных. Повреждения наблюдаются в аксоне, миелиновой оболочке, окружающей соединительной ткани и эндоневральных капиллярах, вследствие чего нарушаются аксоплазматический транспорт, процессы деполаризации клеточных мембран и основные функции нервных волокон.

Имеется несколько теорий патогенеза ДН. В соответствии с метаболической теорией в основе поражения нервной системы при СД лежат нарушение углеводного обмена (активация гексозоаминового пути преобразования глюкозы), накопление в ткани продукта промежуточного обмена глюкозы – глюкозо-6-фосфата, избыток которого активирует киназы (в частности протенинкиназу С). В результате образуется большое количество труднорастворимых гликированных белков, что ведет к структурным и функциональным нарушениям. Данная теория получила подтверждение в исследованиях DCCT, UKPDS, Kumamoto.

Токсическое действие высоких концентраций глюкозы реализуется через образование высокотоксичных веществ: кетоальдегидов, свободнорадикальных форм кислорода, гидроксильных радикалов. Они могут изменять структуру белка с формированием перекрестных соединений между их молекулами и утратой их функции.

Основные направления лечения ДН, основанные на современных представлениях о механизмах поражения при нейральной системе, состоят в коррекции нарушений углеводного обмена, улучшении функционального состояния эндотелия, восстановлении микроциркуляции, стимуляции трофического обеспечения нейронов. Как показывает клинический опыт, эффективный контроль гликемии не всегда предотвращает развитие ДН, в связи с чем необходимы и другие терапевтические методы.

Поскольку важным механизмом формирования АН является активация свободнорадикального окисления, патогенетически обосновано назначение препаратов с антиоксидантными свойствами [8]. Именно они способны уменьшать

Основные формы АН и их клинические проявления

Форма АН	Клинические проявления
Кардиоваскулярная	Тахикардия, аритмии, ортостатическая гипотензия, безболевая ишемия и инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, снижение толерантности к физической нагрузке, изменения ЭКГ (псевдокоронарный подъем сегмента ST), дисфункция левого желудочка, отечный синдром, внезапная смерть и др.
Гастроинтестинальная	Абдоминальный болевой синдром, атония желудка, пищевода, желчного пузыря, желчных путей со склонностью к холелитиазу, гипомоторика кишечника, рефлюкс-эзофагит, дисфагия, реактивный панкреатит и др.
Урогенитальная	Атония мочеоточников и мочевого пузыря, склонность к развитию мочевой инфекции, эректильная дисфункция и др.
Нарушения системы дыхания	Гипервентиляционный синдром, нарушение контроля центральной нервной системы за дыханием, апноэ, снижение выработки сурфактанта и др.
Нарушения функции потовых желез	Гипо- и ангидроз, гипергидроз при приеме пищи

продукцию свободных радикалов, ограничивая их повреждающее действие и предупреждая развитие каскада патологических реакций [9].

Один из наиболее мощных антиоксидантов — тиоктовая (α -липоевая) кислота. Она играет роль ловушки свободных радикалов, участвует в восстановлении важного естественного антиоксиданта — витамина Е, а также в окислительном декарбоксилировании α -кетокислот (таких как коэнзим). Эффективность тиоктовой кислоты у больных ДН показана в рандомизированных клинических исследованиях — ALADIN и др. Снижение выраженности болевого синдрома вплоть до его купирования, регресс парестезий, восстановление сниженной чувствительности установлено более чем у 50% пациентов [10].

Основные механизмы действия α -липоевой кислоты при ДН связывают с:

- влиянием на энергетический метаболизм: обмен глюкозы и липидов; участие в окислительном декарбоксилировании α -кетокислот (пирувата и α -кетоглутарата) с активацией цикла Кребса; усиление захвата и утилизации глюкозы клеткой, потребления кислорода; повышение основного обмена; нормализация глюконеогенеза и кетогенеза; торможение образования холестерина;
- цитопротективным действием: повышение антиоксидантной активности (прямое и опосредованное через системы витаминов С, Е и глутатионовую кислоту); стабилизация митохондриальных мембран;
- влиянием на реактивность организма: стимуляция ретикулоэндотелиальной системы; иммуностропное действие (снижение уровня интерлейкина-1 — ИЛ-1 и фактора некроза опухоли- α); противовоспалительная и обезболивающая активность (связанная с антиоксидантным действием);
- нейротропными эффектами: стимуляция роста аксонов; положительное влияние на аксональный транспорт; уменьшение вредного влияния на нервные клетки свободных радикалов; нормализация аномального поступления глюкозы к нерву; предупреждение и уменьшение повреждения нервов (при экспериментальном диабете);
- гепатопротективным действием: накопление гликогена в печени; повышение активности ряда ферментов; оптимизация функции печени;
- дезинтоксикационным действием (фосфорорганические соединения, свинец, мышьяк, ртуть, сулема, цианиды, фенотиазиды и др.).

В аспекте проблемы АН из всех клинических эффектов α -липоевой (тиоктовой) кислоты наиболее важно ее влияние на функции системы антиоксидантной защиты. Прежде всего α -липоевая кислота способна инактивировать свободные радикалы, являясь для них своеобразной «ловушкой». Вместе с тем она повышает активность глутатионовой системы антирадикальной защиты, выступая как донор SH-групп, замещая восстановленный глутатион в реакциях, протекающих с участием глутатионпероксидазы. Снижая активность процессов свободнорадикального окисления, α -липоевая кислота предохраняет клеточные мембраны от перекисной дегградации (это относится прежде всего к полиненасыщенным жирным кислотам — арахидоновой, линоленовой, линолевой, которые являются структурными компонентами фосфолипидов клеточных мембран) и таким образом восстанавливает структуру нервного волокна. Благодаря стабилизации обмена полиеновых жирных кислот происходит нормализация обмена

вазоактивных простагландинов (в частности, простаглицлина), играющих ведущую роль в регуляции сосудистого тонуса и процессов агрегации форменных элементов крови. Восстановление эндоневрального кровотока и уровня глутатиона способствует улучшению деятельности системы антирадикальной защиты, что ведет к снижению подавляющего действия супероксид-аниона на активность оксида азота; синтез последнего увеличивается, снижается сосудистый тонус, происходит нормализация кровотока и уменьшение гипоксии нервной ткани [4, 6].

α -Липоевая кислота нормализует уровни глутатиона, а также ускоряет проведение импульса по нерву. Имеются данные и о том, что α -липоевая кислота ингибирует глюконеогенез в печени, что позволяет у значительного числа больных снизить уровень дозы инсулина и (или) оральных гипогликемических препаратов [11].

На российском фармакологическом рынке представлено несколько препаратов тиоктовой кислоты. Один из них — Тиогама[®] производства немецкой фармацевтической компании Верваг Фарма; препарат обладает рядом преимуществ перед другими лекарствами, содержащими α -липоевую кислоту.

Тиогама, будучи препаратом европейского качества и соответствующая стандартам GMP, удобна в применении и для врача, и для пациента благодаря наличию 3 лекарственных форм:

- таблетки, покрытые оболочкой; 1 таблетка содержит 600 мг тиоктовой кислоты (доказанная эффективная суточная доза тиоктовой кислоты);
- раствор для инфузий; содержит 600 мг тиоктовой кислоты; в пачке — 1 или 10 флаконов темного цвета;
- концентрат для приготовления раствора для инфузий; содержит 600 мг тиоктовой кислоты.

Инфузионные лекарственные формы препарата Тиогама[®] (раствор для инфузий и концентрат для приготовления раствора для инфузий) заключены во флаконы и ампулы из светозащитного стекла, что предотвращает разрушение действующего вещества — тиоктовой кислоты — под воздействием солнечного света. Это технологическое решение позволяет обеспечить заявленную стабильность препарата Тиогама[®] на протяжении всего срока годности, равного 5 годам.

Наличие такой линейки лекарственных форм предоставляет врачу возможность выбрать для пациента удобный формат терапии, что положительно сказывается на переносимости лечения и приверженности пациентов терапии. Инфузионные формы препарата Тиогама[®] содержат меглюминовую соль тиокитовой кислоты, которая дает меньшее число побочных эффектов, чем другие соли тиоктовой кислоты.

Наличие формы во флаконах, что не требует разведения тиоктовой кислоты, позволяет рекомендовать препарат Тиогама[®] пациентам с сердечно-сосудистыми осложнениями и заболеваниями, при которых важен контроль гемодинамики и имеет значение объем вводимой жидкости.

Биодоступность Тиогаммы[®] при приеме внутрь — около 70%. Препарат Тиогама[®] выводится почками в виде основных метаболитов, для него характерна хорошая переносимость. Частота побочных эффектов сравнима с таковой на фоне плацебо; в редких случаях наблюдались аллергические реакции, зуд, диспепсия. Эти расстройства обычно выражены умеренно, и отмены препарата не требуется. Его можно назначать одновременно с другими лекарствами, убедительных данных о наличии негативных лекарственных взаимодействий нет. Хорошая переносимость Тиогаммы[®] — один из факторов, обеспечивающих высокую приверженность пациентов лечению.

ЗАЩИТА

ТЕРАПИЯ

ТИОГАММА®

Тиоктовая кислота

Эффективная защита и восстановление функций нервных клеток

- Оптимальная суточная доза (600 мг тиоктовой кислоты)
- Свобода выбора схемы терапии
- Благоприятный профиль безопасности: меньшее количество побочных эффектов*
- Немецкое качество по разумной цене



* В.В.Корпачев, М.И. Борщевская, Проблемы эндокринной патологии, 2006/ 1;
Е.А. Ляшенко, О.С. Левин, Современная терапия в психиатрии и неврологии, 2014;

Наличие как инфузионных, так и пероральных лекарственных форм для курсового лечения значительно упрощает применение Тиогаммы® в клинической практике. Опыт ее применения свидетельствует об улучшении показателей вариабельности сердечного ритма при кардиоваскулярной автономной нейропатии [10, 12].

Учитывая результаты многочисленных исследований, длительный опыт применения Тиогаммы® в клинической практике как в России, так и за рубежом, можно утверждать, что Тиогамма® является препаратом выбора, способным активно влиять на метаболические нарушения, составляющие основу патогенеза ДН. Уровень доказательства эффективности применения α -липоевой кислоты у таких пациентов соответствует степени А [13]. Широкий спектр действия препарата позволяет рекомендовать его для лечения неврологических осложнений, а также патологических состояний, в основе которых лежат мембранные повреждения, т.е. при всех хронических осложнениях СД.

Литература

1. American Diabetes Association and American Academy of Neurology: Report and recommendations of the San Antonio Conference on diabetic neuropathy (Consensus Statement) // *Diabetes*. – 1988; 37: 1000–4.
2. Торшхоева Х.М., Ткачева О.Н., Подпругина Н.Г., и др. Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия // *Сахарный диабет*. – 2004; 1: 38–3.
3. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*. – 1998; 352: 837–2.
4. Балаболкин М.И. и др. Диабетическая нейропатия // *М*. 2003; с. 109–4.
5. Bansal V., Kalita J., Misra U. Diabetic neuropathy // *Postgrad. Med. J.* – 2006; 2: 95–6.
6. Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Подпругина Н.Г. и др. Диабетическая автономная нейропатия: диагностика и метаболическая терапия // *Клин. фармакол. и тер.* – 2004; 4: 31–4.
7. Антонова К.В., Недосугова Л.В. Роль и место тиоктовой кислоты в комплексной терапии сахарного диабета // *Трудный пациент*. – 2008; 10: 17–6.
8. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Мамаева Т.Е. и др. Сахарный диабет: ангиопатии и окислительный стресс. Пособие для врачей / М.: Медицина, 2003; с. 65.
9. Ziegler D., Schatz H., Conrad F. et al. Effects of treatment with antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients // *Diabetes Care*. – 1997; 20: 369–73.
10. Воробьева О.В. Полинейропатии. Возможности альфа-липоевой кислоты в терапии полинейропатий, ассоциированных с соматическими заболеваниями // *Consilium Medicum*. – 2006; 8: 2–3.
11. Какорин С.В., Аблина К.Н., Мкртумян А.М. Нейротропная терапия диабетической автономной кардионейропатии // *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. – 2012; 3: 34–5.
12. Стручкова Ю.П., Починка И.Г., Морозова Е.П. Применение тиоктионовой кислоты при диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа, страдающих хронической сердечной недостаточностью // *Мед. альманах*. – 2011; 3 (16): 1–4.
13. Tesfaye S., Boulton A., Dyck P. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // *Diabetes Care*. – 2010; 33: 2285–9.

PATHOGENETIC TREATMENT FOR DIABETIC NEUROPATHY

A. Baida, MD; O. Pozdnyakova; K. Baida, Candidate of Medical Sciences; L. Peregudova
Stavropol State Medical University

Diabetes mellitus and diabetic neuropathy are two pathogenetically closely related processes. Their treatment requires that the general pathogenesis of the processes occurring in hyperglycemia should be borne in mind.

Key words: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, treatment, Thiogamma.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АФОБАЗОЛА В ЛЕЧЕНИИ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Б. Жидких, доктор медицинских наук,
медицинский психолог частной практики, Курск
E-mail: bor.zhidkih@gmail.com

Доказана эффективность Афобазола в улучшении качества жизни кардиологических больных. Это связано с противотревожным механизмом его влияния на вегетативный компонент тревоги, которая составляет физиологическую основу качественных параметров качества жизни.

Ключевые слова: Афобазол, тревога, качество жизни.

В лечении больных с сердечно-сосудистой патологией используется широкий спектр препаратов, устраняющих разнообразные соматические симптомы, предупреждающих преждевременную смерть и улучшающих общую выживаемость. Однако традиционные критерии оценки терапевтической эффективности, опирающиеся на разнообразные лабораторные и инструментальные показатели, отражают лишь физическую составляющую картины болезни и не дают полного представления о жизненном благополучии пациента. Улучшение качества жизни (КЖ) – одна из важных задач лечения. КЖ на всех этапах оказания медицинской помощи – прогностический признак, основа реабилитационных программ, критерий эффективности лечения, интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии [1]. В отечественной клинической медицине данный подход используется с середины XIX века и связан с принципом, сформулированным С.П. Боткиным: «Лечить не болезнь, а больного». Поэтому особое значение приобретают неспецифические жалобы – слабость, непереносимость физических нагрузок, изменение настроения и т.п., ассоциированные с психикой.

По данным эпидемиологических исследований, каждый 4-й пациент медицинских учреждений имеет психические нарушения. При этом врачи общей практики и терапевты диагностируют только 20% таких состояний, а адекватную психофармакологическую терапию получает лишь каждый 10-й пациент с тревожно-депрессивной реакцией. Депрессия и тревога не только ухудшают прогноз соматического заболевания, но и в 1,5–2 раза повышают риск летального исхода [2].

В последние десятилетия при лечении пограничных психических нарушений предпочтение отдают транквилизаторам бензодиазепинового ряда [3]. Многолетнее использование транквилизаторов продемонстрировало их широкие терапевтические возможности. Основное положительное терапевтическое свойство бензодиазепинов – их выраженное анксиолитическое действие, т.е. способность устранять тревогу, страх, панику, нервное напряжение. К отрицательным клиническим последствиям применения «типичных» транквилизаторов относятся побочные эффекты и в первую

очередь — сонливость, мышечная слабость, нарушение памяти, снижение повседневной активности, формирование синдрома физической и психической зависимости при длительном применении.

Основная задача противотревожной психофармакологической терапии — сохранение баланса между возбуждением и торможением, главным образом — путем активации противотревожных механизмов. В центральной нервной системе (ЦНС) наиболее мощным тормозным медиатором является γ -аминомасляная кислота (ГАМК). При патологической тревоге резко снижается чувствительность рецепторного комплекса к ГАМК, что клинически проявляется психической и вегетативной активацией. ГАМК-бензодиазепиновый рецепторный комплекс является биологической мишенью действия бензодиазепинов. При разработке современного анксиолитика необходимо учитывать механизм эффективного действия бензодиазепинов: стремиться к поддержанию выделения ГАМК на должном уровне, обеспечению ее связи с рецептором и устранению нежелательных побочных эффектов.

Своеобразными психофармакологическими свойствами обладает небензодиазепиновый анксиолитик Афобазол, который активирует специфические белки (σ -рецепторы), расположенные внутри нервных клеток. Это способствует стабилизации ГАМК-рецепторов, восстановлению их чувствительности к собственным медиаторам торможения и естественного механизма защиты нервной системы от стресса. Поскольку в отличие от «традиционных» транквилизаторов Афобазол не оказывает прямого действия на ГАМК-рецепторы, он не тормозит деятельность ЦНС, что позволяет избежать побочных эффектов, влияющих на физическое состояние и работоспособность больных.

Нами изучено влияние Афобазола на качественные показатели клинических проявлений у 20 больных гипертонической болезнью (ГБ) и 20 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) со стенокардией напряжения II функционального класса, имевших повышенный уровень тревоги. Контрольная группа ($n=40$) состояла из больных с аналогичной патологией; группы были сопоставимы по полу и возрасту пациентов. Стандартная терапия проводилась в соответствии с формулярной системой: преимущественно нитроглицерин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β -адреноблокаторы. В качестве дополнительного препарата испытуемым назначали Афобазол в дозе 10 мг 3 раза в сутки. При динамическом наблюдении за больными за весь период исследования не обнаружилось проявлений отрицательного лекарственного взаимодействия Афобазола с кардиотропной терапией. Субъективная оценка недостаточной эффективности терапии в единичных случаях не являлась основанием для исключения результатов, полученных у данных пациентов, из анализа эффективности и безопасности.

Результаты лечения оценивали через 2 нед и через 2 мес с помощью опросника SF-36 [1]. Опросник состоит из 11 разделов; результаты представлены в виде оценок в баллах по 8 шкалам; более высокая оценка указывает на лучшее КЖ. Количественно оценивали следующие показатели: 1) физическое функционирование (ФФ); показатель отражает степень, в которой состояние здоровья лимитирует выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, перенос тяжестей и т.п.); 2) влияние физического состояния на физическое ролевое функционирование — РФФ (работа, повседневная деятельность); 3) интенсив-

ность боли — Б и ее влияние на способность к повседневной деятельности, включая работу по дому и вне дома; 4) общее здоровье — ОЗ (оценка больными своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения); 5) жизнеспособность — Ж (ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным); 6) социальное функционирование (СФ) — определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение); 7) влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование (РЭФ) — предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает работе или другой повседневной деятельности (включая увеличение затрат времени, уменьшение объема выполненной работы, снижение качества ее выполнения и т.п.); 8) самооценка психического здоровья (ПЗ) — характеризует настроение (наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций).

Дополнительно КЖ оценивали с помощью авторской методики по динамике симптомов «дрожь» и «озноб», выраженность которых определяли по 10-балльной шкале (Жидких Б.Д. и соавт., 2009).

Выраженность психовегетативных симптомов устанавливали по 10-балльной визуальной аналоговой шкале специально разработанной анкеты, содержащей описание 49 психосоматических симптомов.

Для диагностики тревоги использовали 5 экспресс-методик, для скрининга генерализованной тревоги — 2 вопроса, рекомендованные международной группой врачей общемедицинской практики: 1) Чувствовали ли Вы большую часть времени за последние 4 нед беспокойство, напряжение или тревогу? Часто ли Вы испытываете ощущение напряженности, раздражительности и нарушения сна? (если хотя бы на 1 из этих вопросов дан утвердительный ответ, необходимо углубленный респрос с целью активного выявления симптомов генерализованной тревоги). Применялись также: тест для диагностики эмоционального состояния, основанный на изменении цвета тестовой пластинки под действием пальцев; тест «Круги времени», при выполнении которого тревожные пациенты наибольшим кругом обозначают период «Мое будущее»; субъективная оценка длительности 1 мин (по субъективной оценке тревожных больных, ее продолжительность <60 с); вопрос, относящийся к оценке будущего: тревожные больные считают, что будет лучше [4, 5]. Для объективной балльной оценки выраженности тревожной реакции использовали классическую методику Спилбергера—Ханина, предполагающую выявление постоянной (личностной) и ситуативной (реактивной) тревожности.

Статистическую обработку данных проводили в программе SPSS с использованием критериев Стьюдента, Спирмена, Уилкоксона и дисперсионного анализа. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

При лечении в соответствии со стандартами не обнаружилось достоверного улучшения КЖ больных ГБ. Повышение показателя СФ носит лишь характер тенденции ($p=0,059$); рис. 1, табл. 1.

Дополнительный прием Афобазола показал его эффективность через 2 нед терапии больных ГБ, что проявлялось достоверным увеличением показателей Б, ОЗ и Ж; при продолжении его применения в течение 2 мес отмечалось стабильное сохранение хорошего самочувствия больных: снижалась интенсивность болевых ощущений, улучшились общий фон настроения и жизненный тонус, повысилась социальная активность, была устранена тревожно-депрессивная симпто-

матика, что выразилось в дополнительном повышении показателей СФ и ПЗ (рис. 2, табл. 2 и 3).

При анализе динамики КЖ больных ИБС на фоне стандартной терапии не выявлено достоверных изменений показателей опросника SF-36. Дополнительное применение Афобазола в течение 2 нед незначительно повлияло на эмоциональное состояние, препятствующее повседневной деятельности, и на общий показатель положительных эмоций; эти изменения носили лишь характер тенденции к достоверности показателей РЭФ и ПЗ (p соответственно 0,087 и 0,097; рис. 3, табл. 4).

Эффективность Афобазола у больных ИБС существенно возросла при длительном применении препарата (в течение 2 мес) – табл. 5, что проявилось: уменьшением ограничений при выполнении физических нагрузок; снижением интенсивности боли и ее влияния на способность заниматься повседневной деятельностью; улучшением перспектив лечения и общего показателя положительных эмоций; изменением эмоционального состояния, которое мешало повседневной деятельности; улучшением общей оценки психического здо-

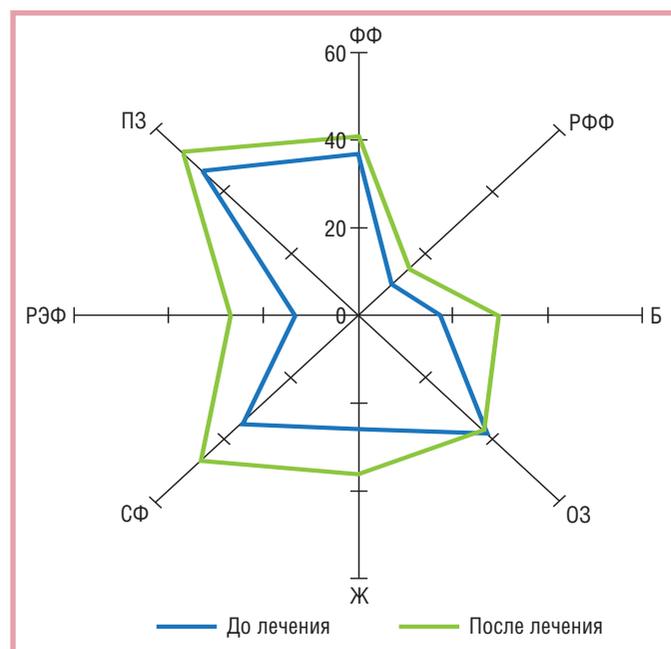


Рис. 1. КЖ больных ГБ после 2 нед стандартной терапии

Таблица 1

Результаты статистической обработки данных опросника SF-36 больных ГБ на фоне стандартной терапии; баллы ($M \pm \sigma$)

Показатель	До лечения	После 2 нед лечения	t	p
ФФ	37,23±13,24	41,11±13,11	0,615	0,566
РФФ	10,17±8,34	15,44±9,24	1,225	0,275
Б	17,24±11,13	29,27±14,41	1,955	0,108
ОЗ	38,89±17,53	36,80±15,22	0,174	0,869
Ж	25,36±14,42	36,31±17,18	1,261	0,263
СФ	35,22±18,11	47,50±17,34	1,820	0,059
РЭФ	13,32±6,51	26,64±7,63	1,965	0,102
ПЗ	45,58±11,76	52,80±16,32	1,631	0,164

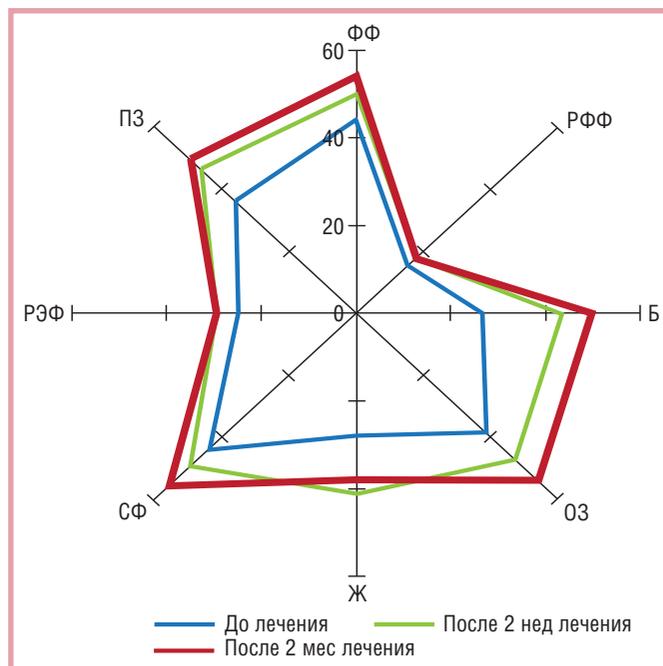


Рис. 2. КЖ больных ГБ через 2 нед и через 2 мес после лечения Афобазолом

Таблица 2

Результаты статистической обработки данных опросника SF-36 больных ГБ после 2 нед лечения Афобазолом; баллы ($M \pm \sigma$)

Показатель	До лечения	После 2 нед лечения	t	p
ФФ	44,50±15,27	50,50±12,45	0,985	0,350
РФФ	15,00±7,45	17,50±9,17	0,361	0,726
Б	36,75±16,31	53,75±18,54	3,361	0,009*
ОЗ	39,00±17,65	49,50±16,44	3,351	0,016*
Ж	29,75±14,13	41,25±16,22	2,973	0,013*
СФ	44,45±16,44	54,50±15,15	1,720	0,089
РЭФ	31,04±16,30	29,71±15,45	0,327	0,751
ПЗ	36,50±15,72	43,70±16,20	1,824	0,101

Примечание. Здесь и в табл. 3, 5 и 7: * – достоверность различий при $p < 0,05$.

Таблица 3

Результаты статистической обработки данных опросника SF-36 больных ГБ после 2 мес лечения Афобазолом; баллы ($M \pm \sigma$)

Показатель	До лечения	После 2 мес лечения	t	p
ФФ	44,50±15,27	54,50±17,24	1,746	0,149
РФФ	15,00±7,45	17,50±8,72	1,242	0,306
Б	36,75±16,31	49,50±15,34	3,861	0,001*
ОЗ	39,00±17,65	54,50±18,32	2,431	0,024*
Ж	29,75±14,13	38,25±17,11	2,658	0,014*
СФ	44,45±16,44	56,50±16,17	3,114	0,007*
РЭФ	31,04±16,30	29,71±15,63	0,322	0,578
ПЗ	36,50±15,72	49,75±14,89	3,851	0,001*

ровья; это отразилось в повышении показателей шкал ФФ (p=0,024); Б (p=0,036); ОЗ (p=0,016); РЭФ (p=0,014) и ПЗ (p=0,032).

Учитывая фармакологическую направленность действия Афобазола (сочетание противотревожного и легко активирующего эффекта), а также влияние препарата на психосоматические проявления тревоги, представляется интересным объяснить действие препарата на КЖ кардиологических больных. С этой целью проведен анализ корреляции показателей опросника SF-36 и 49 психовегетативных симптомов. Выявлена общая тенденция, а именно – отрицательная корреляция показателей опросника SF-36 с психовегетативными симптомами «дрожь» и «озноб». Как известно, эти симптомы являются соматическими (вегетативными) эквивалентами тревожно-депрессивной реакции [6], они наблюдаются при высоких значениях показателей, отражающих как физический (ФФ, Б, ОЗ), так и психологический (Ж, СФ, ПЗ) компоненты здоровья. Резюмируя сказанное,

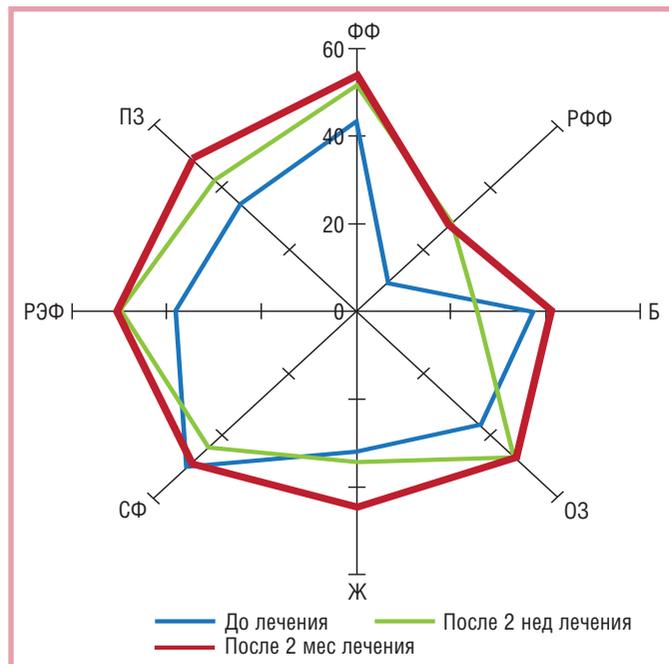


Рис. 3. КЖ больных ИБС через 2 нед и через 2 мес после лечения Афобазолом

Таблица 4
Результаты статистической обработки данных опросника SF-36 больных ИБС после 2 нед лечения Афобазолом; баллы (M±σ)

Показатель	До лечения	После 2 нед лечения	t	p
ФФ	43,08±16,34	52,31±17,34	1,442	0,175
РФФ	9,62±6,21	28,85±14,35	1,412	0,183
Б	37,62±17,22	25,19±14,23	1,051	0,314
ОЗ	36,92±15,04	46,93±16,02	1,609	0,134
Ж	32,31±14,51	34,23±15,44	0,312	0,760
СФ	50,96±18,23	44,54±17,71	1,237	0,240
РЭФ	38,12±9,67	50,80±14,33	1,862	0,087
ПЗ	34,62±16,42	42,54±16,21	1,803	0,097

следует заключить, что благотворное влияние Афобазола на КЖ связано с противотревожным механизмом его действия на вегетативный компонент тревоги, который составляет физиологическую основу качественных параметров КЖ. Действие Афобазола на эквиваленты тревоги – симптомы «дрожь» и «озноб» у больных ГБ – представлено на рис. 4 и в табл. 6. Данные статистической обработки свидетельствуют о достоверном снижении выраженности симптома «дрожь» (p=0,037), а также симптома «озноб» (p=0,002).

Таблица 5
Результаты статистической обработки данных опросника SF-36 больных ИБС после 2 мес лечения Афобазолом; баллы (M±σ)

Показатель	До лечения	После 2 мес лечения	t	p
ФФ	43,08±16,34	54,20±17,45	2,546	0,024*
РФФ	9,62±6,21	27,73±9,31	0,477	0,753
Б	37,62±17,22	41,22±14,96	2,654	0,036*
ОЗ	36,92±15,04	47,54±17,85	2,292	0,016*
Ж	32,31±14,51	45,08±15,31	1,115	0,349
СФ	50,96±18,23	49,24±16,76	1,283	0,287
РЭФ	38,12±9,67	51,32±9,07	2,925	0,014*
ПЗ	34,62±16,42	49,23±15,55	3,093	0,032*

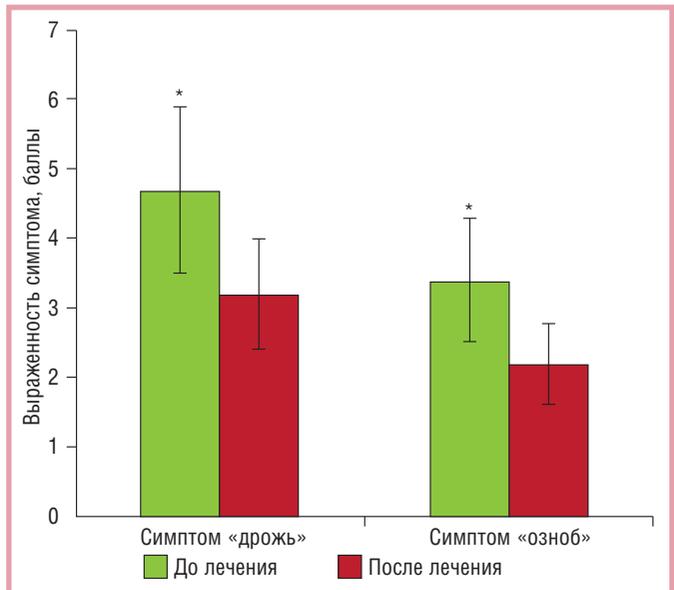


Рис. 4. Выраженность симптомов «дрожь» и «озноб» у больных ГБ после 2 нед лечения Афобазолом

Таблица 6
Результаты статистической обработки данных о выраженности симптомов «дрожь» и «озноб» у больных ГБ после 2 нед лечения Афобазолом; баллы (M±σ)

Симптом	До лечения	После 2 нед лечения	t	p
Дрожь	4,70±1,2	3,20±0,89	3,079	0,037
Озноб	3,40±0,78	2,20±0,56	3,761	0,002

Важной задачей врача общей практики является раннее выявление патологической тревоги, разъяснение пациенту сути болезненных нарушений и необходимости дополнительных назначений в виде психотропных средств. С этой целью проводили сравнительный анализ экспресс-методов диагностики тревоги с последующей рекомендацией врачу по быстрому и точному определению показаний к назначению анксиолитиков.

Результаты статистической обработки материала приведены в табл. 7. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии корреляции субъективного восприятия длительности 1 мин в группе больных с уровнем тревоги по шкале Спилбергера—Ханина. В тесте «Круги времени» будущее обозначили наибольшим кругом 5 человек. Однофакторный дисперсионный анализ не выявил достоверных различий в уровне тревожности по шкале Спилбергера—Ханина у этих лиц и у лиц с гармоничной и депрессивной реакцией, что вызывает сомнение в целесообразности данной методики (как и методики субъективного восприятия длительности 1 мин) для диагностики тревожных реакций.

Сравнительный анализ выраженности тревожной реакции на основе ответов на 2 скрининговых вопроса обнаружил преобладание в группе больных, утвердительно ответивших на 2 вопроса, повышенной личностной тревожности ($p=0,005$), в то время как наличие повышенной реактивной тревожности было представлено лишь на уровне тенденции к достоверности ($p=0,083$). При использовании тестовой пластинки, меняющей цвет под действием тепла пальцев рук, выявлена обратная зависимость, а именно — при положительном результате тестирования у пациентов достоверно

преобладала реактивная тревога ($p<0,001$) в отсутствие статистически значимых различий в выраженности личностной тревоги.

Использование экспресс-метода, основанного на графической оценке будущего, показало, что надежда на лучшее преобладала у большинства больных (16 человек), а 4 человека представляли себе будущее худшим, чем настоящее, что характеризует их эмоциональное состояние (в соответствии с инструкцией к тесту) как депрессивное. В группе с депрессивной оценкой будущего был выявлен и высокий уровень личностной тревожности. Полученные с помощью данной методики результаты, хотя и достоверно ($p=0,013$), но все-таки менее точно диагностируют личностную тревогу, чем 2 скрининговых вопроса.

Изложенное позволяет заключить, что:

- Врачу общемедицинской практики для быстрого и точного определения показаний к назначению анксиолитиков в условиях кратковременного терапевтического приема следует использовать 2 скрининговых вопроса: 1) Чувствовали ли Вы большую часть времени за последние 4 нед беспокойство, напряжение или тревогу? 2) Часто ли Вы испытываете ощущение напряженности, раздражительность и нарушения сна? Утвердительные ответы одновременно на 2 вопроса позволяют диагностировать хроническую (личностную) тревогу. В случае же выявления ситуативного характера тревожных реакций целесообразно оценивать состояние больного по изменению цвета тестовой пластинки под действием тепла рук.

- Эффективность Афобазола в лечении больных ГБ и ИБС с повышенной тревожностью связана с активацией про-

тивотревожных механизмов, что клинически выражается в нивелировании неспецифических жалоб и улучшении КЖ больных. Применение Афобазола в дозе 10 мг 3 раза в сутки в течение 2 нед у больных ГБ способствует достоверному снижению интенсивности болевых ощущений, улучшению общего фона настроения и жизненного тонуса. Продолжение терапии до 2 мес статистически достоверно повышает социальную активность и устраняет тревожно-депрессивную симптоматику, что улучшает показатели КЖ по следующим шкалам опросника SF-36: Б ($p=0,001$); ОЗ ($p=0,024$); Ж ($p=0,014$); СФ ($p=0,007$); ПЗ ($p=0,001$). Афобазол в дозе 30 мг/сут у больных ИБС продемонстрировал эффективность только через 2 мес приема: уменьшились ограничения при выполнении физических нагрузок; снизились интенсивность боли и ее влияние на повседневную деятельность; улучшились перспективы лечения и общий показатель положи-

Результаты статистической обработки данных, полученных с помощью экспресс-методов диагностики тревоги

Таблица 7

Экспресс-методика	n	Признак	Статистический критерий		p
			r_s	$M \pm \sigma$	
Субъективное восприятие длительности 1 мин	20	Реактивная тревога	0,112		0,672
	20	Личностная тревога	0,030		0,908
Тест «Круги времени»	15	Реактивная тревога	–	19,13±7,64	0,590
	5			20,75±5,87	
	15	Личностная тревога	–	29,7±10,4	0,863
	5			29,0±7,43	
2 скрининговых вопроса для выявления тревоги	13	Реактивная тревога	–	21,2±7,82	0,083
	7			16,55±4,72	
	13	Личностная тревога	–	32,95±8,48	0,005*
7	23,27±8,58				
Изменение цвета тестовой пластинки	15	Реактивная тревога	–	16,55±5,37	<0,001*
	5			27,88±4,76	
	15	Личностная тревога	–	29,83±9,00	0,766
	5			28,32±11,82	
Оценка будущего	16	Реактивная тревога	–	19,96±6,84	0,523
	4			17,83±8,89	
	16	Личностная тревога	–	27,48±9,16	0,013*
	4			38,00±6,60	

тельных эмоций; изменилось отношение больных к своему эмоциональному состоянию, которое мешало повседневной деятельности; улучшилась общая оценка психического здоровья, что отразилось в повышении показателей КЖ по следующим шкалам: ФФ ($p=0,024$); Б ($p=0,036$); ОЗ ($p=0,016$); РЭФ ($p=0,014$); ПЗ ($p=0,032$).

• Что касается эквивалентов тревоги – симптомов «дрожь» и «озноб», которые составляют физиологическую основу качественных параметров КЖ опросника SF-36, то Афобазол в дозе 10 мг 3 раза в сутки наиболее эффективен в отношении уменьшения озноба ($p=0,002$); степень выраженности дрожи также достоверно уменьшается ($p=0,037$).

Литература

1. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / М.: «ОЛМА-ПРЕСС «Звездный мир»», 2002; с. 320.
2. Андриященко А.В. Психические и психосоматические расстройства в учреждениях общесоматической сети (клинико-эпидемиологические аспекты, психосоматические соотношения, терапия). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011; с. 48.
3. Соловьева И.К. Анксиолитики: вчера, сегодня, завтра // Рус. мед. журн. – 2006; 14 (5): 12–5.
4. Решетова Т.В. Психофармакология для врача общей практики: методические рекомендации для врачей / СПб, 2004; с. 60.
5. Жидких Б.Д. и др. Предэкзаменационный стресс: материалы международной научно-практической конференции «Здоровье и медицина для всех возрастов» 21–22 мая. Курск: КГМУ, 2013; с. 59–62.
6. Вейн Т.Г. и соавт. Заболевания вегетативной нервной системы / М.: Медицина, 1991; с. 247.

EFFICACY OF AFOBAZOLE IN THE TREATMENT OF CARDIAC PATIENTS

B. Zhidkikh, MD

Private Medical Practice Psychologist, Kursk

There is evidence that Afobazole is effective in improving the quality of life in cardiac patients. This is associated with the anti-anxiety mechanism of its action on the autonomic component of anxiety that forms the physiological basis for the qualitative parameters of quality of life.

Key words: Afobazole, anxiety, quality of life.

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Г. Сыртланова,

Д. Хунафина, доктор медицинских наук,

Ф. Камилов, доктор медицинских наук

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

E-mail: gulinara1-s@yandex.ru

Анализировали содержание гомоцистеина в сыворотке крови больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) в зависимости от формы и периода заболевания и при его коррекции лекарственным препаратом Ангиовит. При коррекции гипергомоцистеинемии с использованием препарата Ангиовит при всех 3 рассмотренных формах заболевания (среднетяжелой, тяжелой и осложненной) отмечалось статистически значимое снижение уровня гомоцистеина до нормативных показателей.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, маркер эндотелиальной дисфункции, гипергомоцистеинемия, Ангиовит.

Механизмы развития геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) недостаточно изучены. Известно, что поражение микроциркуляторного русла является центральным звеном патогенеза заболевания [1, 2]. Вирус ГЛПС оказывает вазотропное действие; наиболее значительным повреждением с развитием воспалительных и деструктивно-некробиотических процессов подвергаются органы, имеющие развитую микроциркуляторную сеть. ГЛПС сопровождается нарушениями синтетической, метаболической, секреторной и иммунной функций эндотелия (эндотелиальной дисфункцией) [1, 3].

Адекватная этиотропная терапия ГЛПС не разработана; главная роль в ней отводится коррекции основных клинических синдромов заболевания, в связи с чем более углубленное изучение патогенетических механизмов ГЛПС имеет огромное значение. Один из маркеров выраженности эндотелиальной дисфункции – изменение содержания в крови медиаторов повреждения эндотелия, в частности гомоцистеина – серосодержащей аминокислоты, промежуточного продукта метаболизма метионина [4]. В метаболизме гомоцистеина участвует ряд ферментов, основные из которых – метилентетрагидрофолатредуктаза и цистатион-β-синтетаза. Важна роль в метаболизме гомоцистеина витаминов В₆, В₁₂ и фолиевой кислоты. Более чем 99,5% гомоцистеина реабсорбируется и подвергается обменным превращениям в клетках канальцев нефрона [4–6]. В норме уровень гомоцистеина в плазме крови у взрослых составляет 5–15 мкмоль/л. В патогенезе пре- и ренальной почечной недостаточности наряду с изменениями внутривисцеральной гемодинамики значительную роль играет поражение сосудистого эндотелия с последующим развитием склерозирования нефронов. Повышение концентрации гомоцистеина в крови всего на 2–3 мкмоль/л от верхней границы нормы может привести к дисфункции эндотелия с увеличением соотношения вазоконстрикторов и вазодилататоров, что влечет за собой

снижение почечного кровотока и ишемию почечных клубочков [5]. В многочисленных работах, посвященных проблеме гипергомоцистеинемии, показано, что она приводит к гломерулярной дисфункции и гломерулярному склерозу [5–9].

Нами проанализировано содержание гомоцистеина в сыворотке крови больных ГЛПС в зависимости от формы, периода развития заболевания и на фоне лечения.

Обследован 91 мужчина с ГЛПС в возрасте от 18 до 50 лет без сопутствующей патологии почек и сердечно-сосудистой системы. Женщин не включали в исследование из-за влияния гормонального фона на уровень гомоцистеина. Диагноз у всех пациентов подтвержден серологически: выявлено 4-кратное повышение титра антител к вирусу ГЛПС во второй парной сыворотке, определенное с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции. Была сформирована контрольная группа из 20 лиц без ГЛПС, соответствовавшая основной по полу, возрасту и данным анамнеза. Критериями степени тяжести состояния больных явились: совокупность клинико-лабораторных данных, включающих в себя длительность и степень лихорадки; выраженность общетоксических проявлений, почечного синдрома: степень и длительность олигоурии и (или) анурии, азотемии, геморрагического синдрома, глубины гемодинамических нарушений; наличие осложнений (инфекционно-токсический шок – ИТШ; синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови – ДВС-синдром; острая почечная недостаточность – ОПН).

Обследуемые больные были разделены на 2 группы. Больные 1-й группы (n=53; 26 человек – со среднетяжелой формой заболевания, 19 – с тяжелой, 8 – с осложненной) получали общепринятую базисную терапию. Пациенты 2-й группы (n=38; 21 – со среднетяжелой формой заболевания, 12 – с тяжелой, 5 – с осложненной), помимо общепринятой терапии, получали комплекс витаминов, в том числе лекарственный препарат Ангиовит (фармацевтическая компания Алтайвитамины), применяемый для коррекции гипергомоцистеинемии; препарат назначали перорально до 5-го дня болезни по схеме: 1 таблетка 2 раза в день на 14 дней; 1 таблетка Ангиовита содержит 5 мг фолиевой кислоты, 4 мг пиридоксина гидрохлорида и 0,006 мг цианокобаламина. Концентрацию гомоцистеина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Данные о содержании гомоцистеина подвергали двухфакторному параметрическому дисперсионному анализу [10].

Контролируемыми факторами являлись форма заболевания (среднетяжелая, тяжелая и тяжелая с осложнениями) и его периоды (лихорадочный, олигоурический, полиурический и период реконвалесценции). Наиболее сильное влияние на содержание гомоцистеина оказывал фактор тяжести заболевания ($\eta^2=68\%$; $F=425$; $p<<0,0001$), что проявлялось выраженными статистически значимыми различиями среднего уровня содержания гомоцистеина в каждый из 4 периодов заболевания. Установлено, что чем тяжелее протекает заболевание, тем выше при одном и том же его периоде содержание гомоцистеина.

Период заболевания меньше влиял на содержание гомоцистеина, хотя это влияние и было статистически значимым ($\eta^2=14\%$; $F=56$; $p<<0,0001$). При всех 3 формах заболевания средняя концентрация гомоцистеина статистически значимо изменялась в разные периоды. При переходе от лихорадочного к олигоурическому периоду наблюдалось достоверное ($p\leq 0,001$) увеличение с $19,2\pm 0,8$ до $22,7\pm 2,3$ мкмоль/л при среднетяжелой форме, с $26,0\pm 2,3$ до $31,6\pm 4,1$ мкмоль/л – при тяжелой и с $35,3\pm 4,0$ до $45,3\pm 2,4$ мкмоль/л – при осложненной. При наступлении полиурической стадии фаза повышения уровня гомоци-

стеина сменялась фазой его снижения. В этот период средний уровень гомоцистеина составлял при среднетяжелой, тяжелой и осложненной формах заболевания соответственно $20,4\pm 1,6$; $28,6\pm 4,0$ и $36,4\pm 3,9$ мкмоль/л, в период реконвалесценции – соответственно $18,5\pm 0,9$; $27,7\pm 3,0$ и $30,6\pm 4,5$ мкмоль/л.

Следует отметить, что при снижении уровня гомоцистеина в периоде реконвалесценции он все же многократно превышал таковой в контрольной группе, в которой он в среднем составил $8,8\pm 1,44$ мкмоль/л с доверительными границами варьирования от 8,1 до 9,4 мкмоль/л (при $\beta>0,95$). Изменения уровня гомоцистеина при всех 3 формах заболевания оказались статистически значимыми, влияние фактора периода заболевания было выраженным и статистически значимым, составляя от 40 до 62% ($p<<0,0001$). У всех больных с ГЛПС уровень гомоцистеина в сыворотке крови был повышен, причем самые высокие показатели выявлялись в олигоурический период заболевания.

В группе с применением Ангиовита средняя концентрация гомоцистеина при среднетяжелой форме заболевания снижалась почти вдвое: с $19,0\pm 1,0$ до $10,1\pm 1,1$ мкмоль/л, что вплотную приближалось к верхней границе доверительного интервала для среднего значения концентрации гомоцистеина в контрольной группе – 9,4 мкмоль/л. При тяжелой форме заболевания средняя концентрация гомоцистеина снижалась более чем вдвое: с $23,7\pm 3,0$ до $10,1\pm 0,7$ мкмоль/л, при осложненной форме заболевания – практически в 3 раза: с $30,6\pm 4,5$ до $10,2\pm 0,67$ мкмоль/л. Таким образом, в группе с применением Ангиовита среднее содержание в крови гомоцистеина при всех 3 формах заболевания в период реконвалесценции существенно и статистически достоверно снижалось практически до верхней границы этого параметра в контрольной группе.

Сравнивали также с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни длительность периодов заболевания в группе с использованием общепринятой базисной терапии и в группе с применением Ангиовита при разных формах заболевания. Анализ показал, что при всех формах заболевания статистически значимо различалась только длительность олигоурического периода. Так, при среднетяжелой, тяжелой и осложненной формах заболевания в группе с использованием общепринятой базисной терапии она составила соответственно 4, 6 и 7 дней, а на фоне применения Ангиовита – соответственно 3; 4,5 и 5 дней. Установленное снижение длительности олигоурического периода заболевания было статистически достоверным: соответственно $Z=5,0$; $p<<0,0001$; $Z=4,2$; $p<0,0001$; $Z=2,9$; $p<0,004$.

Влияние гомоцистеина и его метаболитов на целый ряд факторов свертывания крови усугубляет возникновение геморрагического синдрома при ГЛПС, что ухудшает оксигенацию органов и тканей, особенно имеющих развитую микроциркуляторную сеть; гипоксия и вызванные ею метаболические нарушения относятся к числу ведущих патогенетических факторов развития всех последующих тяжелых осложнений ГЛПС. Развитие гипергомоцистеинемии определяется прежде всего дефицитом кофакторов катаболизма гомоцистеина – фолиевой кислоты, а также витаминов B_6 и B_{12} [11–13]. Следовательно, коррекция гипергомоцистеинемии – значимый фактор патогенетической терапии ГЛПС. Уменьшение содержания гомоцистеина в крови больных ГЛПС до уровня нормы на фоне использования лекарственного препарата Ангиовит способствует снижению частоты таких осложнений, как ИТШ, ОПН, ДВС-синдром.

Таким образом, в процессе исследования впервые было выявлено повышение концентрации гомоцистеина в крови у больных ГЛПС. Проведенный анализ показал следующее:

АНГИОВИТ®

доказанное снижение уровня гомоцистеина

- уровень гомоцистеина в крови больных ГЛПС статистически значимо зависит от тяжести заболевания: чем оно тяжелее, тем выше концентрация гомоцистеина;
- концентрация гомоцистеина статистически значимо изменяется в зависимости от периода заболевания; при всех 3 рассмотренных формах заболевания уровень гомоцистеина увеличивается уже в лихорадочный период, достигая максимума в олигоурический и снижается — в полиурический период и период реконвалесценции, оставаясь все же выше, чем в контрольной группе, и выше показателя физиологической нормы;
- на фоне применения лекарственного препарата Ангиовит при всех 3 рассмотренных формах заболевания отмечено статистически значимое снижение уровня гомоцистеина в крови у больных ГЛПС; в группе больных, принимавших Ангиовит, наблюдалось заметное и статистически достоверное снижение продолжительности олигоурического периода.

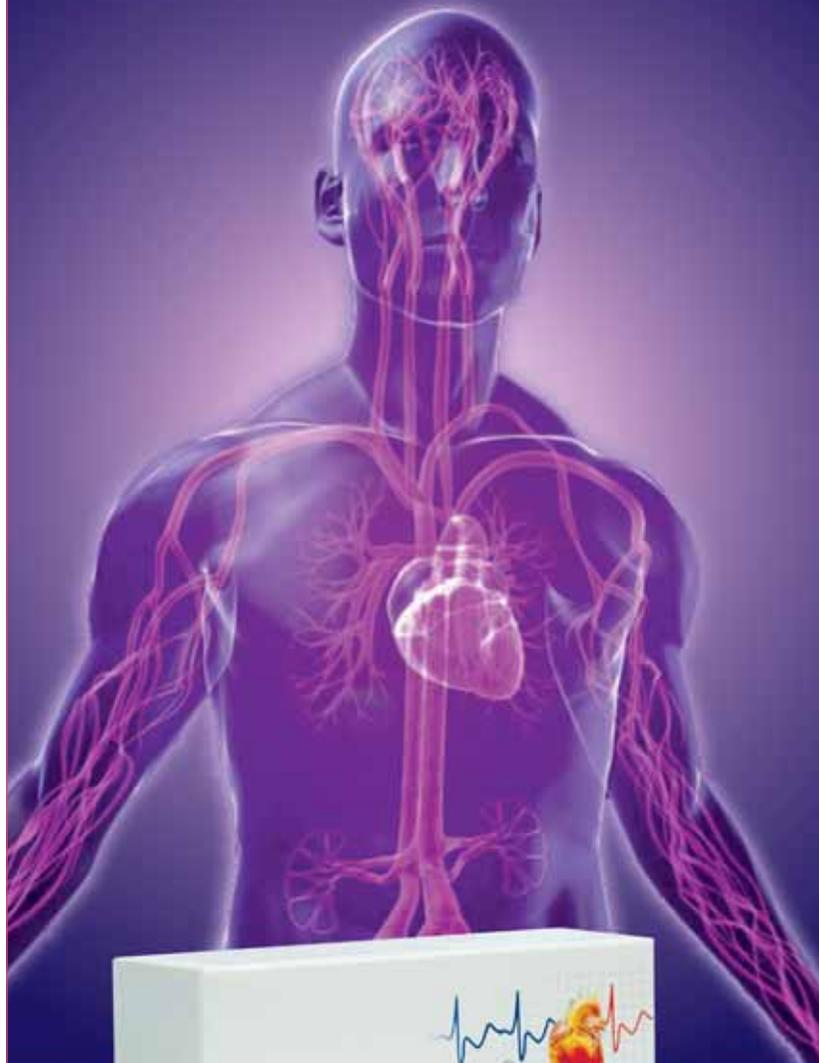
Литература

1. Сиротин Б.З., Федорченко Ю.Л., Давидович И.М. Вопросы патогенеза и патогенетической терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Тер. арх. — 1995; 11: 30–3.
2. Хунафина Д.Х., Камиллов Ф.Х., Галиева А.Т. и др. Инфекционно-токсический шок в клинике геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Мед. вестн. Башкортостана. — 2009; 3: 14–7.
3. Хорошун Е.В., Шульдяков А.А., Киричук В.Ф. Клинико-патогенетическое значение эндотелиальной дисфункции у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Вестн. Санкт-Петербургской мед. академии им. И.И. Мечникова. — 2007; 1: 81–4.
4. Голубев Р.В., Блашко Э.Л., Добронравов В.А. и др. Оценка уровня общего и восстановленного гомоцистеина и глутатиона плазмы крови у больных с почечной недостаточностью // Клинико-лабораторный консилиум. — 2006; 12: 65–7.
5. Лебеденкова М.В. Клиническое значение гипергомоцистеинемии в прогрессировании нефропатий (обзор литературы) // Нефрология и диализ. — 2006; 8: 329–35.
6. van Guldener C. Homocysteine and the Kidney // Curr. Drug Metab. — 2005; 6 (1): 23–6.
7. Perna A., Satta E., Acanfora F. et al. Increased plasma protein homocysteinylolation in hemodialysis patients // Kidney International. — 2006; 69 (5): 869–76.
8. Canepa A., Carrera A. Homocysteine, folate, vitamin B₁₂, and C677T MTHFR mutation in children with renal failure // Pediatr. nephrol. — 2003; 18: 225–9.
9. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardiovascular risk // J. Appl. Genet. — 2008; 49: 267–82.
10. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / М.: МедиаСфера, 2002; с. 312.
11. Дзгоева Ф.У., Кутырина И.М., Мусселиус С.Г. и др. Дисфункция эндотелия при тяжелых формах острой почечной недостаточности. Новые подходы к терапии // Тер. арх. — 2005; 6: 35–9.
12. van Guldener C. Why is homocysteine elevated in renal failure and what can be expected from homocysteine-lowering? // Nephrol. Dialysis Transplant. — 2006; 21 (5): 1161–6.
13. Lonn E., Yusuf S., Arnold M. et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease // N. Engl. J. Med. — 2006; 354: 1567–77.

HYPERHOMOCYSTEINEMIA IN HEMORRAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME
G. Syrtlanova; D. Khunafina, MD; F. Kamilov, MD
Bashkir State Medical University, Ufa

Serum homocysteine levels were analyzed in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome in relation to the form and duration of the disease and in its correction with Angiovit. Hyperhomocysteinemia correction with Angiovit in all three (moderate, severe, and complicated) forms of the disease resulted in a statistically significant reduction in homocysteine levels to the reference values.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome; markers of endothelial dysfunction; hyperhomocysteinemia, Angiovit.



- ✓ Снижает уровень гомоцистеина
- ✓ Рецептúra препарата не имеет аналогов
- ✓ Минимальное количество противопоказаний и побочных эффектов
- ✓ Разрешен к применению в акушерской практике

Отпускается без рецепта врача



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ
АЛТАЙВИТАМИНЫ

659325, Россия, Алтайский край, г. Бийск, ул. Заводская, 69
Тел.: (3854) 33-87-19, 32-74-49, 32-69-46; факс: (3854) 32-70-33
www.altayvitamin.ru; e-mail: market@altayvitamin.ru

КОРОНАТЕРА КАК ПЕРСПЕКТИВНОЕ СРЕДСТВО ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Б. Валентинов¹, кандидат биологических наук,

Э. Наумова², доктор биологических наук

¹Российский государственный гуманитарный университет, Москва

²Тульский государственный университет

E-mail: coronatera@yandex.ru

Коронатера – комплексное средство лечения ишемической болезни сердца (стабильная стенокардия I–II функционального класса), включенное в Китае в перечень жизненно важных средств лечения цереброваскулярных заболеваний и зарегистрированное в России. Экспериментально доказано, что Коронатера оказывает антиатеросклеротическое и гиполипидемическое действие (сопоставимое с таковым у аторвастатина). Установлено, что Коронатера предупреждает и устраняет спазмы артерий, снижает риск развития инфаркта миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом.

Ключевые слова: Коронатера, атеросклероз, стенокардия, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром.

Коронатера – комплексное лекарственное средство, зарегистрированное в России в качестве лекарственного препарата [1]. Согласно утвержденной инструкции по медицинскому применению [2], Коронатера является антиангинальным средством растительного происхождения. Препарат оказывает антиангинальное действие, улучшает коронарный кровоток, уменьшает потребность миокарда в кислороде. Применение Коронатеры показано при ишемической болезни сердца – ИБС (стабильная стенокардия напряжения I–II функционального класса). В состав Коронатеры входят 2 компонента: сухой экстракт корневищ лигустикума чуансионского и борнеол, вспомогательное вещество – полиэтиленгликоль 6000. Коронатера (Coronatera, – торговое наименование – Suxiaojiuxinwan) производится на единственном предприятии – Tianjin Zhongxin Pharmaceutical Group Corporation Ltd [3].

Коронатера – новое лекарство, включенное в Китае в перечень жизненно важных препаратов для лечения цереброваскулярных заболеваний [4]. Показано, что применение Коронатеры может приводить к ремиссии при стенокардии, ослаблять симптомы ИБС, снижать потребность в нитроглицерине. Коронатера может применяться как в режиме монотерапии, так и в сочетании со стандартной терапией. В Китае некоторые пациенты, страдающие стенокардией, используют Коронатеру для предупреждения и купирования приступов. Изредка Коронатера может вызывать нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, что может быть устранено ее применением после еды.

Согласно заключению Кокрановского систематического обзора, обобщившего результаты изучения клинической эффективности и безопасности Коронатеры, опубликованные за период с 1995 по 2005 г., Коронатера представляется эффективной в лечении стенокардии и не дает серьезных побочных эффектов. Однако доказательства этого остаются слабыми ввиду недостаточного методологического качества обобщенных в обзоре 15 исследований, в которые были включены 1776 человек (см. таблицу).

Следует отметить, что в обзор не были включены результаты еще 39 исследований, 32 из которых были не рандомизированными, 2 – с возможным влиянием других лекарств, 3 – с незапланированными исходами, 2 – с длительностью лечения <4 нед [5].

Антиатеросклеротическое действие пеллет Коронатеры изучали в эксперименте на крысах. Модель атеросклероза была создана с помощью высокохолестериновой диеты и одноразового интраперитонеального введения повышенной дозы витамина D₃. В сравнении с контрольной группой у крыс в группах, получавших среднюю и высокую дозы Коронатеры, и в группе, получавшей аторвастатин, эффективно даун-регулировался метаболизм липидов. Действие средних и высоких доз Коронатеры оказалось сопоставимым с действием аторвастатина на те же показатели [6]. Установлено, что Коронатера может достоверно повышать активность в сыворотке крови супероксиддисмутазы, снижать уровень малонового диальдегида и окисленных липопротеидов низкой плотности, уменьшать экспрессию γ -рецепторов, активирующих пероксисомную пролиферацию (PPARG), и ядерного фактора κ B (NF- κ B), т.е. Коронатера оказывает противовоспалительное действие и подавляет окислительный стресс, что, возможно, является механизмом предупреждения ею атеросклероза [7].

Установлено, что Коронатера оказывает выраженное расслабляющее действие на артерии и ингибирует их сжатие. Возможный механизм воздействия Коронатеры на внутреннюю

Исследования, включенные в Кокрановский систематический обзор, и их исходы

Исследование	Число исследований	Исход
Сравнительное: Коронатера против нитроглицерина	8	Улучшение ЭКГ
То же	1	Снижение частоты приступов стенокардии
–"	1	Снижение частоты использования нитроглицерина
–"	11	Ослабление симптомов
–"	1	Снижение АД
Сравнительное, Коронатера против <i>salvia miltiorrhiza (danshen)</i>	3	Улучшение ЭКГ
То же	3	Ослабление симптомов
Сравнительное: Коронатера против изосорбида динитрата	1	Улучшение ЭКГ
То же	1	Ослабление симптомов

грудную артерию (ВГА) изучали у пациентов, подлежащих коронарному хирургическому вмешательству. Коронатера вызвала полное расслабление ВГА, суженную с помощью KCl ($99,4 \pm 10,5\%$; $n=6$) и U46619 ($99,9 \pm 5,6\%$; $n=6$). Предварительная обработка ВГА плазмой, содержащей Коронатеру (1 мг/мл в пересчете на содержание борнеола), значительно подавляла максимальное сужение ВГА под воздействием KCl (с $35,8 \pm 6,0$ до $12,6 \pm 5,6$ мН; $p=0,03$) и U46619 (с $19,4 \pm 2,9$ до $5,7 \pm 2,4$ мН; $p=0,007$). В концентрации 10 мг/мл Коронатера отменяла последующее сжатие.

Удаление эндотелия и ингибирование эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) значительно изменяло вызванную Коронатерой релаксацию без изменения экспрессии eNOS.

Таким образом, Коронатера оказывает мощное ингибирующее воздействие на сужение сосудов, реализуемое через разные сосудосуживающие (вазоконстрикторные) механизмы в артериях человека. Вазорелаксация осуществляется посредством как эндотелийзависимого, так и эндотелий-независимого механизмов [8].

Применение Коронатеры у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) с показаниями к раннему чрескожному коронарному вмешательству приводит к повышению скорости коронарного кровотока как перед вмешательством, так и после него, улучшает проходимость коллатеральных артерий и снижает число случаев периперативного инфаркта миокарда у пациентов с ОКС. В группе Коронатера + стандартная терапия число случаев периперативного инфаркта миокарда составило 8 из 30, тогда как в группе с использованием только стандартных препаратов – 15 из 30 [9].

Для выявления эффектов Коронатеры в сравнении с другими лекарствами необходимы контролируемые исследования более высокого качества, направленные, в том числе на определение наиболее эффективной дозы препарата в заданных условиях.

Эти исследования должны быть более мощными и долгосрочными, длительностью как минимум 1 год, и в них следует включать лиц всех возрастов. При этом исходы не должны ограничиваться улучшением показателей ЭКГ и симптоматики; необходимо оценивать, например, смертность и связанное со здоровьем качество жизни. Особое внимание должно быть уделено побочным эффектам и методологическим способам улучшения качества исследований, таким, как рандомизация, ослепление, размер выборки [5].

Литература

1. Государственный реестр лекарственных средств, электронная версия <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>
2. Официальный сайт *Коронатера.рф*. Инструкция по медицинскому применению.
3. Производитель, официальный сайт <http://www.zhongxinp.com/>
4. Feng L., Han T., Zhou Y. The conclusion of the clinic effect for Suxiao Jiuxin Wan for CHD and angina pectoris // J. Emerg. Syndr. Chin. Med. – 2000; 9: 4–6.
5. Duan X., Zhou L., Wu T. et al. Chinese herbal medicine suxiaojiuxin wan for angina pectoris (Review) // Cochr. Libr. – 2013, 2.
6. Guo Q., Zhang J., Li Y. et al. Study on anti-atherosclerotic effect of Suxiaojiuxin pill and its mechanism // Afr. J. Tradit. Complement Altern. Med. – 2013; 11 (1): 97–102.
7. Wang S., Hao X., Zhang X., et al. Effects of suxiaojiuxin pill on oxidative stress and inflammatory response in rats with experimental atherosclerosis // J. Tradit. Chin. Med. – 2011; 31 (2): 107–11.
8. Bai X.-Y., Zhang P. et al. Suxiao Jiuxin Pill Induces Potent Relaxation and Inhibition on Contraction in Human Artery and the Mechanism // Evid Based Complement Alternat Med. – 2014; 2014: 956924. Published online Apr 7, 2014. doi: 10.1155/2014/956924.
9. Wang X., Liu Y., Zhu G. Effects of suxiaojiuxin pill on patients with acute coronary syndrome undergoing early percutaneous coronary intervention // Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He ZaZhi. – 2012; 32 (11): 1483–7.

KORONATERA AS A PROMISING MEDICATION FOR THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES

B. Valentinov¹, Candidate of Biological Sciences; E. Naumova², BD¹Russian State University for the Humanities, Moscow; ²Tula State University

Koronatera is a multicomponent medication used to treat coronary heart disease (Functional Class I-II stable angina pectoris), which is included in the list of essential drugs for the treatment of cerebrovascular diseases in China and registered in Russia. There is experimental evidence that Koronatera has the antiatherosclerotic and lipolipidemic effects comparable with those of atorvastatin. The medication has been established to prevent and eliminate artery spasms and to reduce the risk of myocardial infarction in patients with acute coronary syndrome.

Key words: Koronatera, atherosclerosis, angina pectoris, myocardial infarction, acute coronary syndrome.

С легким сердцем...

Коронатера – комплексное средство лечения ИБС (стабильная стенокардия 1-2 фк), включённое в перечень жизненно-важных средств лечения церебро-васкулярных заболеваний в Китае, зарегистрированное в России.

Применение Коронатеры может привести к ремиссии при стенокардии, улучшить симптомы ИБС, снизить потребность в нитроглицерине без серьёзных побочных эффектов.

Экспериментально доказано, что Коронатера обладает антиатеросклеротическим и гиполлипидемическим действием, предупреждает и устраняет спазмы артерий, снижает риск инфаркта миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом.

Внимание:
Для быстрого устранения симптомов и предупреждения спазма коронарных сосудов в обстоятельствах повышенного риска Коронатеру предпочтительно принимать под язык по 4-6 пеллет, не более 40 пеллет в день.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

ПРИМЕНЕНИЕ ГИПОКСЕНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОБСТРУКТИВНОМ БРОНХИТЕ

М. Дадаев

Чеченский государственный университет, Грозный

E-mail: dair1954@mail.ru

При включении Гипоксена в комплексную терапию больных хроническим обструктивным бронхитом происходили более выраженные снижение интенсивности процессов перекисного окисления липидов и стабилизация показателей антиоксидантной системы.

Ключевые слова: хронический обструктивный бронхит, антиоксиданты, Гипоксен.

Учащение заболеваний органов дыхания, среди которых особое место занимает хронический обструктивный бронхит (ХОБ), представляет собой значительную медицинскую проблему.

Для ХОБ характерна не только высокая распространенность, но и неуклонно прогрессирующее и инвалидизирующее течение, что наносит социально-экономический ущерб не только самим больным и членам их семей, но также обществу в целом [1]. В структуре инвалидности вследствие болезней органов дыхания на ХОБ приходится 50%, а сама инвалидность отмечается в среднем через 10 лет после установления диагноза [7]. Прогноз ХОБ, особенно в случае позднего его выявления и при наличии осложнений (эмфизема, дыхательная недостаточность), неблагоприятный. До 80% смертности вследствие заболеваний бронхолегочной системы связано с ХОБ [5, 9].

Одним из важных факторов патогенеза ХОБ является нарушение равновесия в системе «свободнорадикальное окисление – антиоксидантная защита» (АОЗ) [4, 8], что приводит к генерализации инфекционного процесса, развитию осложнений, возникновению вторичного иммунодефицита. Это делает актуальным использование при лечении данной патологии препаратов с антиоксидантной активностью (АОА) [3, 6].

К таким средствам относится новый отечественный препарат Гипоксен, антиоксидантный эффект которого проявляется в блокаде свободно-радикальных реакций, нейтрализации окислителей, активно образующихся в тканях организма при остром кислородном голодании. Он также препятствует образованию токсических продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), повышает активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы), восстанавливает пул глутатиона [2]. Исследования, посвященные влиянию Гипоксена на моделированную гипоксию, показывают, что в условиях кислородной недостаточности любого генеза препарат снижает потребность тканей в кислороде вследствие более полного его усвоения.

Целью нашего исследования было изучение влияния Гипоксена в комплексной терапии на клинико-функциональные показатели и состояние системы ПОЛ–АОЗ у больных ХОБ.

В исследовании участвовали 68 больных ХОБ средней степени тяжести (55 мужчин и 13 женщин, средний возраст – $54,7 \pm 6,6$ года), разделенных на 2 группы: в 1-й группе – основной (36 больных) назначали Гипоксен (по 1 таблетке – 0,5 г 3 раза в день) в сочетании с традиционной терапией; во 2-й – контрольной (32 больных) применялась только комплексная традиционная терапия, включавшая антибиотики, бронхолитические и отхаркивающие средства.

Диагноз ХОБ устанавливали на основании характерной клинической картины, лабораторных, рентгенологических и спирографических данных. Течение ХОБ расценивали как среднетяжелое при объеме форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) в пределах 50–69% от должной величины. Длительность заболевания составила >5 лет.

Выраженность основных клинических респираторных симптомов (кашель, мокрота, одышка) оценивали (исходно и в динамике) в баллах:

- кашель: отсутствует – 0; непостоянный утренний – 1; постоянный утренний – 2; постоянный в течение дня – 3;
- мокрота: отсутствует – 0; слизистая, в небольшом количестве – 1; обильная слизистая или слизисто-гнойная – 2; гнойная – 3;
- одышка: отсутствует – 0; при быстрой ходьбе – 1; приводит к остановкам при ходьбе по ровной поверхности – 2; при ходьбе на расстояние до 100 м – 3; в покое – 4.

Функцию внешнего дыхания (ФВД) исследовали методом компьютерной спирометрии. Выраженность ПОЛ оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА), а состояние АОЗ – по показателю АОА. Продукты ПОЛ и АОА также определяли у 10 здоровых добровольцев. Комплексное обследование больных проводили при поступлении в стационар и при выписке.

Применение Гипоксена в комплексной терапии у больных ХОБ средней степени тяжести способствовало более выраженной положительной динамике основных клинических симптомов заболевания, чем при традиционной терапии. У больных основной группы интенсивность одышки уменьшилась в 2,2 раза (с 2,6 до 1,2 балла), в контрольной – в 1,6 раза (с 2,6 до 1,7 балла); при выписке из стационара одышка при быстрой ходьбе сохранялась соответственно у 10 и 50% больных.

Выраженность кашля в 1-й группе по окончании курса терапии уменьшилась в 2,5 раза (с 2,6 до 1,1 балла), гнойная мокрота – в 2,7 раза (с 2,6 до 0,9 балла), во 2-й – соответственно в 2,3 (с 2,7 до 1,2 балла) и 2,4 раза (с 2,5 до 1,1 балла); количество мокроты в 1-й группе уменьшилось на 51 мл (с 80 до 29 мл), во 2-й – на 38 мл (с 78 до 38 мл).

У больных, получавших в комплексной терапии Гипоксен, при выписке значительно уменьшилось количество сухих хрипов над легкими: единичные хрипы сохранялись у 40% (в группе сравнения – у 58,8%). В 1-й группе улучшились и показатели ФВД. Так, жизненная емкость легких (ЖЕЛ) выросла на 5,1%, $ОФВ_1$ – на 5,6%, показатель $ОФВ_1/ЖЕЛ$ – на 6,2%, а во 2-й – соответственно на 2,8; 3,9 и 3,7%.

В целом при выписке из стационара суммарно выраженность основных клинических проявлений в основной группе уменьшилась на 4,4 балла, в контрольной – на 3,6 балла; средний срок пребывания в стационаре составил соответственно $14,6 \pm 1,4$ и $17,9 \pm 1,5$ дня.

Результаты исследования ПОЛ и АОА свидетельствуют о том, что у всех обследованных пациентов с ХОБ в период обострения наблюдались активация продуктов ПОЛ и снижение показателей АОА (по сравнению с нормой): концен-

трация в плазме крови МДА в основной группе составила $14,2 \pm 0,4$ мкмоль/л, в контроле – $14,4 \pm 0,5$ мкмоль/л (у здоровых – $2,30 \pm 0,03$ мкмоль/л); показатели АОА – соответственно $0,97 \pm 0,20$ и $0,98 \pm 0,30$ ммоль/л (у здоровых – $1,54 \pm 0,30$ ммоль/л). Назначение Гипоксена в комплексной терапии больным приводило к более выраженным положительным изменениям в системе ПОЛ–АОЗ: при выписке из стационара концентрация в крови МДА составила $3,8 \pm 0,2$ мкмоль/л, показатель АОА – $1,34 \pm 0,20$ ммоль/л (в группе сравнения – соответственно $9,2 \pm 0,3$ мкмоль/л и $1,14 \pm 0,40$ ммоль/л).

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что включение Гипоксена в состав комплексной терапии у больных ХОБ средней степени тяжести способствует устранению дисбаланса в системе ПОЛ–АОЗ, тем самым способствуя стабилизации клинико-инструментальных показателей заболевания.

Литература

1. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. и др. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа // Рус. мед. журн. – 2001; 9 (1): 9–34.
2. Ахмадова Е.А. Применение гипоксена в комплексной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью. Дис. ... канд. мед. наук. Пятигорск, 2012; 132 с.
3. Белоногов М.А. Патогенетическое обоснование рациональной антиоксидантной терапии больных хроническим обструктивным бронхитом (хронической обструктивной болезнью легких). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000; 481 с.

4. Величковский Б.Т. Экологическая пульмонология (роль свободнорадикальных процессов) / Екатеринбург, 2001; 85 с.

5. Котешева И.А. Лечение и профилактика заболеваний органов дыхания / М.: Эксмо, 2003; 352 с.

6. Новоженев В.Г., Белоногов М.А., Прищепов Н.А. и др. Антиоксидантная терапия хронического обструктивного бронхита в фазе обострения // Военно-мед. журн. – 1998; 7: 23.

7. Овчаренко С.И., Капустина В.А. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия больных хронической обструктивной болезнью легких // Consilium Medicum. (Прил. Болезни органов дыхания). – 2011; 7–12.

8. Соодаева С.К. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе хронической обструктивной болезни легких // Атмосфера. – 2002; 1: 24–5.

9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. (Based on the April 1998 NHLBI/WHO Workshop). National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. April 2001 (Updated 2003).

GIPOKSEN'S INFLUENCE IN COMPLEX THERAPY CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS

M. Dadaev

Chechen State University, Grozny

The article examines the effectiveness of gipoksen in complex therapy of patients with chronic obstructive bronchitis moderate severity. In his inclusion in complex therapy of patients noted a positive dynamics of clinical and functional parameters of the system state and the «Lipid Peroxidation – antioxidant protection. In the system of the oxidant-antioxidant came in a more pronounced decline in the intensity of the processes of peroxidation of lipids and stabilization of parameters of the antioxidant system.

Key words: chronic obstructive bronchitis, antioxidants, Gipoksen.



ОТПУСКАЕТСЯ
БЕЗ РЕЦЕПТА

Гипоксен

Per. № P N001939/02. 2008-10-07

Полидигидроксифенилентиосульфонат натрия

Фармакологическая группа: Антигипоксанты и антиоксиданты

Оригинальный российский препарат, защищенный патентом.

Добавляя Гипоксен к стандартной терапии пациентов с ХОБ*, возможно:

Эффективнее устранить нарушение равновесия в системе «Свободнорадикальное окисление – антиоксидантная защита»

- ✓ В 2,4 раза улучшается показатель МДА, достигая нормальных значений
- ✓ На 15% эффективнее изменяется показатель антиоксидантной активности

Заметнее стабилизировать клинико-функциональные показатели

- ✓ На 40% эффективнее снижается интенсивность одышки
- ✓ На 12% уменьшается выраженность кашля и гнойность мокроты
- ✓ В 2 раза вырастают показатели функции внешнего дыхания

*Хронический обструктивный бронхит

127209, Россия, г. Москва, К. Цеткин, 18, а/я 7
 тел.: (495) 459-3428, (499) 153-3248 факс: (499) 156-4010
 hypoksen@olifen-corp.ru www.olifen-corp.ru



ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ТЕРАПЕВТА

Д. Трухан¹, доктор медицинских наук,
Л. Тарасова², доктор медицинских наук

¹Омская государственная медицинская академия
Минздрава России

²Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова

E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и грипп занимают значительное место в практике врача-терапевта. Для профилактики и этиопатогенетической терапии ОРВИ и гриппа широко используются препараты интерферона. Интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2b (Гриппферон®) показан для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ у новорожденных, детей и взрослых пациентов, включая беременных женщин.

Ключевые слова: грипп, острая респираторная вирусная инфекция, терапевт, интерферон, Гриппферон®.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) относятся к массовым заболеваниям; по данным ВОЗ, ими ежегодно болеет каждый 3-й житель планеты [1–4]. ОРВИ плохо контролируются и характеризуются умеренно выраженным постоянным ростом заболеваемости.

В России ежегодно болеют ОРВИ и гриппом >30 млн человек (10–15% трудоспособного населения, 45–60% больных – дети). Ежегодный суммарный экономический ущерб от ОРВИ оценивается в 40 млрд руб. – 80% ущерба от всех инфекционных болезней [4–8]. С ОРВИ связано 60–80% пропусков школьных занятий у детей и >30% случаев общей временной нетрудоспособности у взрослых.

Известно около 300 возбудителей респираторных инфекций и >200 из них – вирусы: представители 4 семейств РНК-содержащих вирусов (ортомиксовирусы, парамиксовирусы, коронавирусы и пикорнавирусы) и 2 семейств – ДНК-содержащих (аденовирусы и герпесвирусы) [4].

По данным эпидемиологических исследований, лидирующие позиции в этиологическом рейтинге занимают вирусы парагриппа, риновирусы и микст-инфекции, а частота инфицирования вирусами гриппа – около 5–15%.

Источником инфекции при заболеваниях дыхательных путей вирусной этиологии являются больные ОРВИ с явными, стертыми или бессимптомными формами заболевания.

Пути передачи инфекции зависят от вида возбудителя. Контактный путь передачи (через руки при контакте с секретами, содержащими вирусные частицы) наиболее характерен для риновирусной инфекции, в то время как для гриппа характерна воздушно-капельная форма передачи (мелкодисперсный аэрозоль во взвешенном состоянии, содержащий вирусы). «Входными воротами» для инфекции являет-

ся слизистая оболочка носоглотки, к которой практически все вирусы обладают тропностью. Далее вирус проникает в эпителиальные клетки, что обуславливает развитие местной воспалительной реакции, зависящей от уровня внедрения (ринорея, боль в горле, кашель и т.д.). Последующая вирусемия сопровождается интоксикационным синдромом (головная боль, слабость, потеря аппетита, миалгия, арталгия) и гипертермией [2, 4].

Локализация очага поражения во многом зависит от вида возбудителя. Однако клиническая дифференциация ОРВИ часто затруднена из-за схожей симптоматики, в связи с чем этиологический фактор без применения методов лабораторной диагностики часто остается неустановленным. Чаще всего практические врачи ставят диагноз гриппа и ОРВИ, исходя из совокупности клинико-эпидемиологических данных. Для клинической диагностики имеет большое значение эпидемиологическая ситуация в регионе. Подтверждение диагноза ОРВИ лабораторными методами проводится в эпидемических очагах и стационарах при лечении тяжелых форм течения болезни.

ОРВИ и грипп занимают значительное место в практике врача-терапевта. Клинические проявления и тяжесть течения гриппа определяются выраженностью и продолжительностью интоксикации. Характерно острое начало с повышением температуры тела, которая в течение нескольких часов может достигать высоких цифр. Лихорадка при неосложненном гриппе продолжается от 2 до 5 дней, затем температура тела снижается ускоренным лизисом. Основной ведущий признак интоксикации – головная боль, преимущественно в лобной части. Кроме того, пациенты ощущают недомогание, общую слабость, разбитость, а также мышечные и суставные боли. В тяжелых случаях отмечаются адинамия, головокружение, обморочные состояния, нарушения сознания, у детей возможны судорожный синдром и явления менингизма. Катар верхних дыхательных путей может отсутствовать или проявляется на 2–4-й день заболевания, характерен трахеобронхит, проявляющийся саднением и болью за грудиной, мучительным сухим кашлем. Частота пульса соответствует повышению температуры тела, но возможны как относительная брадикардия, так и тахикардия. АД чаще снижено. Тоны сердца приглушены. В периферической крови при неосложненном гриппе отмечаются лейкопения с нейтропенией и умеренный палочкоядерный сдвиг.

К ведущим клинико-дифференциальным признакам при гриппе относятся: токсикоз; дисциркуляторные расстройства; умеренные катаральные явления с преимущественным поражением трахеи и крупных бронхов; характерный внешний вид больных (гиперемия и одутловатость лица, выраженная инъекция сосудов склер и конъюнктив); повышенная потливость; поражение мелких сосудов; цианоз губ и слизистых оболочек; геморрагические проявления; «запаздывание» катаральных симптомов на несколько часов или на 1–2 дня; умеренный ринит (в среднем – от 3 до 6 дней) без ринореи; сухость слизистой оболочки носа и глотки.

Для вирусов парагриппа типичны осенне-весенняя цикличность и поражение нижних дыхательных путей (бронхиолиты, бронхопневмонии). Вирусемия при парагриппозной инфекции малоинтенсивна, поэтому интоксикация выражена слабо и непродолжительна. Взрослые переносят болезнь легко, лихорадка выражена незначительно. Постоянный ранний симптом – ринит, нередко наблюдается фарингит. У детей часто развивается ларингит; при этом в результате отека слизистой оболочки гортани может раз-

виться синдром ложного крупа; кроме стеноза гортани, частым осложнением у детей является пневмония. Основные клинико-дифференциальные признаки парагриппа: поражение дыхательных путей; насморк с набуханием слизистой оболочки носа; затруднение носового дыхания; развитие ларингита; умеренные признаки поражения гортани с болью в горле, упорным кашлем, чаще – сухим, иногда – грубым и напоминающим лай (при крупе у детей). Нередко меняется тембр голоса, появляется охриплость вплоть до афонии.

Наиболее интенсивная циркуляция респираторно-синцитиального вируса наблюдается в осенне-зимний период. Респираторно-синцитиальный вирус может вызывать как спорадические заболевания, так и вспышки респираторных инфекций, наиболее ярко выраженные среди пожилых людей и детей младшего возраста. Заболевание характеризуется постепенным развитием и в начале клинически напоминает другие ОРВИ. На фоне умеренно выраженных симптомов интоксикации возникают признаки ринита, бронхита. Кашель сухой, приступообразный, продолжительный. В неосложненных случаях у детей старшего возраста и взрослых лихорадка продолжается 3–7 дней, и болезнь заканчивается полным выздоровлением. У детей младшего возраста часто наблюдается второй период заболевания, для которого характерно вовлечение в патологический процесс нижних дыхательных путей с проявлениями дыхательной недостаточности и астматического синдрома. К ведущим клинико-дифференциальным симптомам относятся раннее развитие и обнаружение клинических признаков бронхита и бронхолита. Чувство затрудненного дыхания (иногда даже удушья), обычно продолжительностью от нескольких часов до 1–2 дней, является своеобразным эквивалентом астматического синдрома, весьма характерного для инфекции, вызываемой у детей респираторно-синцитиальным вирусом.

Риновирусы поражают лиц всех возрастных групп и имеют двухволновой характер распространения с максимальной интенсивностью в осенний и весенний периоды. В клинической картине ведущим симптомом является ринорея. Наблюдаются также сухость, першение и боль в горле, кашель.

Отличительная особенность коронавирусной инфекции – высокий удельный вес смешанных форм. Наиболее часто в ассоциацию с коронавирусами вступают вирусы гриппа А, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирусы, иногда – вирусы гриппа В, что приводит к утяжелению заболевания. Коронавирусная инфекция может протекать по типу гастроэнтерита.

При аденовирусной инфекции воспалительный процесс наиболее часто локализуется во «входных воротах» – на слизистых оболочках верхних дыхательных путей и конъюнктиве. В дальнейшем вирус может проникать в ткани кишечника, лимфатические узлы, что обуславливает широкий диапазон клинических проявлений, в том числе – нехарактерных для большинства ОРВИ (лимфоаденопатия, диарея, гепатоспленомегалия). Основные клинические формы аденовирусной инфекции – острое респираторное заболевание; ринофарингит; ринофаринготонзиллит; наблюдаются также фарингоконъюнктивальная лихорадка, конъюнктивит, кератоконъюнктивит. Аденовирусная инфекция более тяжело протекает у детей младшего возраста со сравнительно частым присоединением пневмонии; у них же нередко наблюдается диарея.

К основным клинико-дифференциальным признакам аденовирусной инфекции относится: экссудативный характер поражения дыхательных путей, что проявляется набуханием,

отечностью слизистой оболочки полости глотки и носа. Ринит протекает с обильным серозно-слизистым отделяемым, выраженной заложенностью носовых ходов. В процесс постоянно вовлекаются задняя стенка глотки и миндалины. Фарингит характеризуется гиперплазией лимфоидных образований. Миндалины увеличены, отечны; возможно обострение хронического тонзиллита в виде лакунарной и фолликулярной ангины. Конъюнктивит – катаральный, фолликулярный, пленчатый, чаще – односторонний.

Клинику респираторных заболеваний могут вызывать вирусы Коксаки В, реовирусы, цитомегаловирусы, микоплазмы и большое число бактериальных агентов. В связи с этим у больных ОРВИ нередко наблюдаются смешанные инфекции: вирус-вирус, вирус-микоплазма, вирус-бактерии и другие ассоциации возбудителей.

Среди осложнений выделяют ларингит, тонзиллит, фарингит и трахеит бактериальной природы, разные формы синуситов (гайморит, этмоидит, фронтит), а также отит, евстахиит; возможно развитие бронхита и пневмонии. Основные причины осложнений – нарушения иммунной защиты, приводящие к длительно протекающим иммунодефицитам, которые, в свою очередь, сочетаются с резким снижением антибактериальной резистентности организма.

Для профилактики и лечения гриппа в настоящее время используются специфические вакцины и противогриппозные химиопрепараты, однако для борьбы с другими многочисленными видами респираторных вирусов средств специфической защиты и этиотропной терапии не существует. Поэтому заболеваемость ОРВИ среди лиц, вакцинированных против гриппа, в осенне-зимний период остается высокой.

Многообразие возбудителей ОРВИ делает практически невозможным проведение столь масштабных профилактических мероприятий, как это делается в отношении вируса гриппа [9–11]. Поэтому вполне понятен и обоснован интерес медиков разных стран к неспецифическим средствам профилактики гриппа и ОРВИ. Эксперты ВОЗ подчеркивают важность выполнения простых и доступных общегигиенических рекомендаций: проветривание помещений; полноценное питание; прием витаминно-минеральных комплексов; закаливание; мытье рук; ношение масок при общении с больными; ограничение посещения мест большого скопления людей в периоды эпидемии и др. [9–12].

В предэпидемический период [2, 12–14] на первый план выходит весь комплекс санитарно-оздоровительных мероприятий (особенно для групп повышенного риска): использование (по выбору) наряду со средствами специфической профилактики (вакцинация против гриппа) многочисленных средств, повышающих естественную резистентность организма (иммуномодуляторы, адаптогены, поливитамины и др.).

В настоящее время для профилактики и этиопатогенетической терапии ОРВИ и гриппа широко используются препараты интерферона (ИФН) и его индукторы [15–17]. Широкий спектр действия лекарственных средств данной группы обусловлен универсальным противовирусным эффектом ИФН [15, 16]. Интерферон (от англ. *interfere* – препятствовать) активирует синтез специфических внутриклеточных ферментов, нарушающих размножение вирусов. Кроме того, ИФН стимулирует экспрессию антигенов I и II классов главного комплекса гистосовместимости. В результате изменяется топография цитомембран, что препятствует прикреплению вирусов к клеточной оболочке и нарушает их проникновение внутрь клеток. Активизируя цитотоксическую активность Т-лимфоцитов, ИФН стиму-

лируют также лизис клеток, инфицированных вирусами, и таким образом не только препятствуют инфицированию вирусами, но и подавляют их репродукцию на стадии синтеза специфических белков.

Среди препаратов ИФН выделяют природные ИФН (ИФН человеческого лейкоцитарный) и рекомбинантные (Гриппферон®). Изначально, с конца 1950-х годов, в клинической практике применялся человеческий лейкоцитарный ИФН (I поколения). Однако использование ИФН, полученного в культуре клеток человека, даже при использовании самых совершенных систем контроля не может со 100% вероятностью гарантировать, что полученный препарат не содержит вирусы иммунодефицита человека, гепатитов и др. В настоящее время, согласно рекомендациям ВОЗ, подобные лекарственные средства применяются только по жизненным показаниям.

Отечественный препарат Гриппферон® – ИФН человеческого рекомбинантный альфа-2b – выпускается в 2 формах: назальные капли – 10 000 МЕ/мл (флаконы по 5 и 10 мл), спрей назальный дозированный – 500 МЕ/доза (флаконы по 10 мл – 200 доз).

Гриппферон® обладает выраженной профилактической активностью в отношении большинства респираторных вирусов и может быть использован как средство профилактики (в том числе – экстренной) гриппа и ОРВИ в детских и других организованных коллективах [18–23], а также в группах риска (медицинские работники и провизоры, обслуживающий персонал общественных учреждений, транспорта) [16, 24–27].

С целью экстренной профилактики ОРВИ и гриппа препарат Гриппферон® используется следующим образом: при контакте с больным и (или) при переохлаждении препарат закапывают (капли) или впрыскивают (спрей) в разовой возрастной дозировке 2 раза в день; при сезонном повышении заболеваемости препарат закапывают/впрыскивают в возрастной дозировке однократно утром с интервалом 24–48 ч. При необходимости профилактические курсы повторяют.

После каждого закапывания рекомендуется помассировать пальцами крылья носа в течение нескольких минут для равномерного распределения препарата в носовой полости. При использовании спрея для введения препарата следует снять защитный колпачок, ввести распылительное устройство в носовой ход и сильно нажать на распылительный механизм (1 доза – 1 нажатие). Перед 1-м применением следует несколько раз нажать на распылительный механизм до появления облачка спрея.

В период сезонного повышения уровня заболеваемости гриппом и ОРВИ Гриппферон® дает выраженный профилактический эффект в организованных коллективах, что обеспечивает снижение заболеваемости в 2,4–3,5 раза [15, 16, 25].

Гриппферон® – эффективное средство терапии гриппа и ОРВИ [25–28], он может использоваться у пациентов любого возраста независимо от иммунного статуса, в том числе у детей 1-го года жизни [21], а также у лиц с наличием любых сопутствующих фоновых заболеваний, у страдающих хроническими инфекциями, а также теми или иными вариантами аллергозов [15, 16, 24–27].

Гриппферон® является приоритетным препаратом для лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ у беременных женщин в любом гестационном периоде, поскольку он не дает побочных эффектов, в том числе эмбриотоксических и тератогенных [25, 26, 29, 30]. В суточной дозе 15 000–18 000 МЕ Гриппферон® в течение 2 нед существен-

но снижает частоту заболеваемости беременных в очаге пандемии и обуславливает более благоприятное течение инфекционного процесса [29], значительно снижает у этой группы пациентов вероятность развития тяжелых осложнений форм гриппа [30].

При первых признаках заболевания Гриппферон® применяют в течение 5 дней:

- в возрасте до 1 года – по 1 капле/дозе (500 МЕ) в каждый носовой ход 5 раз в день или впрыскивают по 1 дозе (500 МЕ); разовая доза – 1000 МЕ, суточная доза – 5000 МЕ;
- в возрасте от 1 до 3 лет – по 2 капли/дозы в каждый носовой ход 3–4 раза в день или впрыскивают по 2 дозы в каждый носовой ход 3–4 раза (разовая доза – 2000 МЕ, суточная – 6000–8000 МЕ);
- в возрасте от 3 до 14 лет – по 2 капли/дозы в каждый носовой ход 4–5 раз в день или впрыскивают по 2 дозы в каждый носовой ход 4–5 раз (разовая доза – 2000 МЕ, суточная – 8000–10 000 МЕ);
- с 15 лет и взрослым – по 3 капли/дозы в каждый носовой ход или впрыскивают по 3 дозы в каждый носовой ход 5–6 раз в день (разовая доза – 3000 МЕ, суточная – 15 000–18 000 МЕ).

15-летний опыт применения препарата Гриппферон® в России и ряде других стран свидетельствует о его эффективности и безопасности у новорожденных, детей и взрослых пациентов, включая беременных женщин, при лечении и профилактике гриппа и ОРВИ.

Литература

1. Электронный ресурс: URL: <http://www.who.int/mediacentre/events/ru>
2. Малый В.П., Романцов М.Г., Сологуб Т.В. Грипп. Пособие для врачей / СПб. – Харьков, 2007. Электронный ресурс: URL: <http://medi.ru/doc/a210207.htm>
3. Сологуб Т.В., Осинцев О.Ю. Иммуномодуляторы в комплексной терапии ОРВИ: возможности применения препарата галавит // Рус. мед. журн. 2013; 3. Электронный ресурс: URL: http://www.rmj.ru/articles_8613.htm
4. Инфекционные болезни: национальное руководство. Под общ. ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 1056 с.
5. Ершов Ф.И., Касьянова Н.В. Современные принципы профилактики и лечения гриппа и ОРВИ // Consilium Medicum. – 2004; 1: 1–13.
6. Афанасьева И.А. Гипорамин в лечении ОРВИ у детей // Рус. мед. журн. – 2005; 21: 1404–5.
7. Ершова А.К. Комплексный подход к лечению острых респираторных вирусных заболеваний // Рус. мед. журн. – 2011; 18. Электронный ресурс: URL: http://rmj.ru/articles_7807.htm
8. Романцов М.Г., Киселев О.И., Сологуб Т.В. Этиопатогенетическая фармакотерапия ОРВИ и гриппа // Лечащий врач. – 2011; 2: 92–6.
9. Малышев Н.А., Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н. и др. Современные подходы к повышению эффективности терапии и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций // Consilium Medicum. – 2005; 10: 831–5.
10. Лыткина И.Н., Малышев Н.А. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения // Лечащий врач. – 2010; 10: 66–9.
11. Садовникова И.И. Сезонные неприятности и пути их преодоления // Рус. мед. журн. – 2011; 31. Электронный ресурс: URL: http://www.rmj.ru/articles_8059.htm
12. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л. и др. Дефицит витаминов и микроэлементов у детей: современные подходы к коррекции. Рук-во для врача-педиатра / М.: Медпрактика-М, 2004.
13. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России/М.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002; 69 с.
14. Острые респираторные вирусные инфекции в амбулаторной практике врача-педиатра. Пособие для врачей. Под ред. Н.А. Коровиной / М., 2004; 48 с.

15. Ершов Ф.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Ф.И. Ершов, О.И. Киселев / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005; 368 с.

16. Гапонюк П.Я., Коровкин С.А. Гриппферон® капли в нос: Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций / М., 2004; 38 с.

17. Ерофеева М.К., Максакова В.Л., Позднякова М.Г. Неспецифическая профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных заболеваний // Рус. мед. журн. – 2011; 2. Электронный ресурс: URL: http://rmj.ru/articles_7495.htm

18. Феклисова Л.В., Шебекова В.М., Целипанова Е.Е. и др. Гриппферон у детей, больных ОРВИ // Врач. – 2001; 3: 40–1.

19. Крамарев С.А., Буц А.Р., Чемеркина Н.В. Оценка эффективности Гриппферона, капль в нос в профилактике и лечении гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у детей // Аптека. – 2002; 5: 4.

20. Лыткина И.Н., Ежлова Е.Б., Филатов Н.Н. и др. Опыт применения препарата «Гриппферон» для профилактики острых респираторных инфекций в детских дошкольных учреждениях. Материалы VIII съезда Всерос. общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. М., 2002; с. 64–5.

21. Болотова Н.В., Елисеев Ю.Ю., Гроздова Т.Ю. Опыт использования препарата «Гриппферон – капли в нос» для лечения ОРВИ у детей первого года жизни. Вопросы современной педиатрии. Материалы научно-практ. конф. педиатров России «Фармакотерапия в педиатрии». М., 2003; 2: 32.

22. Заплатников А.Л. Иммунопрофилактика и иммунотерапия острых респираторных инфекций у детей // Рус. мед. журн. – 2006; 9: 50–6.

23. Ермилова Н.В., Радциг Е.Ю., Богомильский М.Р. и др. Профилактика ОРВИ в организованных детских коллективах: способы и эффективность // Вопр. современной педиатрии. – 2012; 1: 98–102.

24. Шумилов В.И. Грипп и ОРВИ: неспецифическая профилактика с использованием генноинженерного α -2-интерферона и его новых форм // Лечащий врач. – 2000; 9:20–1.

25. Осидак Л.В., Дринецкий В.П., Гапонюк П.Я. Гриппферон. Методическое пособие для врачей / СПб: ГУ НИИ гриппа РАМН, 2008; 60 с.

26. Дорошенко Е.М., Гапонюк П.Я. Роль российского препарата Гриппферон® в лечении и профилактике гриппа и других ОРВИ // Поликлиника. – 2008; 5: 22–6.

27. Осидак Л.В., Дринецкий В.П., Образцова Е.В. Гриппферон как средство лечения и профилактики гриппа // Terra Medica Nova. – 2009; 1: 12–6.

28. Логинава С.Я., Борисевич С.В., Щукина В.Н. и др. Экспериментальное изучение противовирусной активности препарата «Гриппферон» в отношении «мексиканского» пандемического вируса гриппа A/H1N1/2009 *in vitro* // Антибиотики и химиотер. – 2011; 5: 7–10.

29. Белокрыницкая Т.Е., Лига В.Ф., Трубицына А.Ю. и др. Медикаментозная профилактика гриппа у беременных // Вопр. гинекол., акушерства и перинатол. – 2012; 4: 31–6.

30. Белокрыницкая Т.Е., Трубицына А.Ю., Кошмелева Е.А. Акушерские и перинатальные исходы при осложненных формах гриппа А (H1N1) у беременных // Журн. акушерства и женских болезней. – 2011; 5: 94–8.

CLINICAL FEATURES AND TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS IN THERAPIST PRACTICE

D. Trukhan¹ MD, L. Tarasova², MD

¹Omsk State Medical University

²I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary

Acute respiratory viral infections and grippе occupy a significant place in the practice of general practitioner. Currently, for the prevention and etiopathogenetic treatment of acute respiratory viral infections and grippе widely used interferon preparations. Recombinant human interferon alpha-2 beta (Grippferon®) is indicated for the treatment and prevention of influenza and acute respiratory viral infections in infants, children and adults, including pregnant women.

Key words: grippе, acute respiratory viral infection, therapist, interferon, Grippferon®.

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ГРАНУЛЕМАТОЗ С ПОЛИАНГИИТОМ (СИНДРОМ ЧЕРГА-СТРАУССА) У БОЛЬНОЙ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Л. Стрижаков¹, доктор медицинских наук, профессор,
П. Новиков^{1,2}, Е. Жабина¹, Т. Шевцова¹,

С. Моисеев¹, доктор медицинских наук, профессор

¹Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

²УКБ №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

E-mail: strizhakov76@mail.ru

Представлено клиническое наблюдение молодой больной эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (ЭГПА) с поражением желудочно-кишечного тракта, периферической нервной системы, легких и гипертрофической кардиомиопатией. Наблюдение демонстрирует сложности дифференциальной диагностики у больных с поражением сердца при ЭГПА. Анализируются данные отечественной и иностранной литературы о кардиальной патологии у больных ЭГПА.

Ключевые слова: системные васкулиты, поражение сердца, гипертрофическая кардиомиопатия.

Серия наблюдений диссеминированного некротизирующего васкулита у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (БА), лихорадкой и «большой» эозинофилией были описаны J. Churg и L. Strauss в 1951 г. На аутопсии выявлялись экстравазкулярные гранулемы, некротизирующий артериит и инфильтрация тканей эозинофилами. Авторы выделили заболевание в самостоятельную нозологическую форму – аллергический гранулематоз и ангиит [1]. Впоследствии заболевание получило название синдрома Черга–Страусса», в настоящее время – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) [2–5]. В 1984 г. были сформулированы диагностические критерии заболевания: БА, эозинофилия >10% в периферической крови и признаки системного васкулита с поражением как минимум 2 систем [6]. Большинство случаев заболевания в настоящее время считаются идиопатическими, однако ряд авторов относят к возможным этиологическим факторам ЭГПА наличие аллергенов во вдыхаемом воздухе, вакцинацию, перенесенные инфекции, а также прием некоторых лекарственных препаратов (сульфаниламиды, антибиотики) [7, 8].

Патология сердца при ЭГПА может быть представлена поражением эндокарда, миокарда и перикарда. Наряду с узелковым полиартериитом и артериитом Такаясу ЭГПА относят к группе системных васкулитов, в клинической картине которых поражение сердца признано одним из ведущих висцеральных проявлений и нередко может быть причиной летальных исходов [6, 7, 9, 10]. Приводим клиническое наблюдение.

Большая, 30 лет, индекс массы тела — 20 кг/м², по профессии экономист. Из анамнеза известно, что зимой 1999 г. впервые отметила затруднения носового дыхания, не связанные с простудным заболеванием. По рекомендации оториноларинголога была выполнена рентгенография околоносовых пазух, выявлены признаки синусита. Проводилось местное лечение, давшее эффект. Летом того же года — первый эпизод удушья, появление высыпаний по типу пурпуры на коже в области коленных, локтевых, а также мелких суставов кистей. Госпитализирована в стационар по месту жительства, диагностирована БА, предписано лечение дексаметазоном внутривенно с последующим назначением ингаляционных глюкокортикостероидов, что дало положительный эффект. После выписки наблюдалась пульмонологом, рецидивов удушья не отмечалось, однако эпизоды затрудненного дыхания возникали до 3–4 раз в неделю. В феврале 2000 г. перенесла пневмонию, лечение антибиотиками было успешным. В мае 2000 г. отметила появление и нарастание болей в животе, сопровождающихся диареей, иногда — с примесью крови, а также припухлости и сильные боли в области мелких суставов стоп. Тогда впервые был назначен преднизолон (ПЗ) в дозе 40 мг/сут; лечение дало эффект в виде регресса абдоминальных болей, суставного синдрома. Поддерживающую дозу ПЗ 15 мг/сут принимала в течение 3 нед, после чего самостоятельно прекратила прием глюкокортикостероидов. Через 2 нед после отмены ПЗ возобновились сильные боли в животе, повторно госпитализирована. В условиях стационара отмечено внезапное нарушение речи, двигательной и чувствительной функций в правых конечностях. Заподозрено развитие острого нарушения мозгового кровообращения, что было подтверждено магнитно-резонансной томографией (МРТ) головного мозга: выявлена внутримозговая гематома слева, по поводу чего проведена трепанация черепа, эвакуировано 50 мл геморрагического содержимого. На основании наличия синусита, трудно контролируемой БА, эозинофилии до 48%, кожной пурпуры, абдоминальных болей был диагностирован ЭГПА (синдром Черга—Страусса) с поражением периферической и центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, легких, верхних дыхательных путей, кожи и суставов. Проведено лечение сверхвысокими дозами ПЗ (1500 мг) и циклофосфаном (1000 мг) с последующим приемом ПЗ внутрь в дозе 60 мг/сут. В результате лечения исчезли абдоминальные, суставные боли, улучшилась речь, уменьшились явления правостороннего гемипареза, однако полного регресса неврологической симптоматики не наступило — остаточные явления наблюдаются до настоящего момента. Начато снижение дозы ПЗ до поддерживающей. В последующие 7 лет отмечалось несколько обострений основного заболевания, обычно — острых респираторных заболеваний. Все обострения протекали стереотипно в виде усиления заложенности носа, затруднения дыхания, появления болей в животе и суставах, повышения уровня эозинофилов крови, СОЭ, С-реактивного белка (СРБ).

С конца 2007 г. участились боли за грудиной, которые периодически беспокоили с 2000 г. Боли сопровождалась сердцебиением, купировались приемом

верапамила. С 2010 г. наблюдается стойкая клинко-лабораторная ремиссия основного заболевания, что позволило прекратить прием ПЗ. Однако к этому времени стали нарастать боли за грудиной давящего характера, провоцирующиеся физической нагрузкой. Терапевтом по месту жительства было рекомендовано продолжить прием верапамила. В сентябре 2012 г. впервые госпитализирована в клинику им. Е.М. Тареева. При поступлении признаков активности системного васкулита не определялось (эозинофиль, СРБ, СОЭ — в пределах нормальных значений). Ведущим клиническим синдромом была стенокардия. При холтеровском мониторировании ЭКГ выявлены достоверные признаки ишемии: горизонтальная депрессия ST — 3 мм во время физической нагрузки. В генезе стенокардии обсуждались коронарит в рамках ЭГПА, атеросклероз коронарных сосудов. С диагностической целью была выполнена коронарография, данных в пользу высказанных предположений не получено. Исследовали уровень эозинофильного катионного белка, нормальные значения которого ставили под сомнение эозинофильное поражение сердца в рамках основного заболевания. При эхокардиографии (ЭхоКГ) обращало на себя внимание выраженное утолщение межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка (ЛЖ; до 1,9 см). Учитывая отсутствие признаков поражения коронарных сосудов, данные семейного анамнеза (внезапная сердечная смерть в молодом возрасте деда пациентки, гипертрофия миокарда ЛЖ у родной сестры), вероятнее всего, у больной — наследственный генез гипертрофии миокарда, длительное время протекающей скрыто и проявившейся в 30-летнем возрасте. Ассоциация с другими заболеваниями — амилоидозом, гемохроматозом, болезнью Фабри, гипертонической болезнью — также не подтверждена.

Поражение сердца при ЭГПА прежде всего связано с повреждающим действием эозинофилов. При гиперэозинофилии любой этиологии, в том числе и при синдроме Леффлера, паразитарных инфекциях, лекарственной болезни, опухолях, наблюдается поражение сердца. Причиной повреждения миокарда при гиперэозинофилии считают дегрануляцию эозинофилов, сопровождающуюся выделением белков, которые оказывают токсическое действие на клеточные мембраны. Однако для ЭГПА характерно быстрое снижение уровня эозинофилов в результате иммуносупрессивной терапии [11, 12]. По данным разных авторов, частота вовлечения сердца в патологический процесс при ЭГПА — 15–67% [13–17]. Данные некоторых авторов приведены в таблице.

Несмотря на отсутствие клинических проявлений, у значительной части пациентов с помощью инструментальных методов исследования можно диагностировать бессимптомное поражение сердца [15–19]. При анализе клинической картины (приступы стенокардии у молодой больной развивались при минимальных физических нагрузках) возникло предположение о поражении коронарных сосудов — коронарите, который может наблюдаться при данном васкулите [20–22]. Так, P. Petrakorouliou и соавт. описывают пациентку 50 лет, у которой развилась нестабильная стенокардия, однако коронароангиография не выявила изменений венечных артерий. Вазоспазм коронарных сосудов был подтвержден интракоронарным введением ацетилхолина. J. Val-Bernal и соавт. приводят клиническое наблюдение

внезапной сердечной смерти женщины среднего возраста. На аутопсии выявлены изменения, характерные для ЭГПА [22]. Описаны единичные наблюдения изолированного васкулита коронарных сосудов без поражения легких [23, 24]. Кроме того, нельзя было исключить раннее развитие атеросклероза, что наблюдается при аутоиммунных заболеваниях, включая системные васкулиты [9, 25–32]. По данным клиники им. Е.М. Тареева, частота выявления стенокардии и инфаркта миокарда у больных ЭГПА – соответственно 12,2 и 2,0%; на аутопсии признаки атеросклероза сосудов обнаруживаются в 57,1% наблюдений [9].

Симптомы воспалительного поражения миокарда выявляются у 10–25% пациентов [9, 15, 17, 33]; нередко сложности в дифференциальной диагностике с дилатационной кардиомиопатией. М. Shanks и соавт. описали пациента, который был доставлен в реанимационное отделение с картиной кардиогенного шока. ЭКГ выявила изменения, соответствующие переднеперегородочному инфаркту миокарда. При последующем проведении коронароангиографии изменений в венечных артериях не установлено. Вместе с тем обнаружены выраженное снижение сократимости миокарда, митральная регургитация по данным ЭхоКГ и эозинофилия периферической крови. Диагноз поставлен, исходя из анамнестических сведений (БА) и данных биопсии миокарда [34].

Р. Seo и соавт. обследовали 112 больных ЭГПА. Согласно данным ЭхоКГ, у 25% больных вовлечение сердца в патологический процесс проявилось развитием перикардита, у 24% – дилатационной кардиомиопатией [35]. По данным R. Dennert и соавт., при обследовании 32 пациентов с ЭГПА у 62% было выявлено поражение сердца. При этом обращало на себя внимание то, что при ЭхоКГ обнаружено снижение сократительной способности ЛЖ у 41% больных, у 13% – недостаточность митрального и аортального клапанов, у 6% – перикардиальный выпот [15].

Диагностика патологических изменений миокарда при ЭГПА в настоящее время возможна даже при отсутствии обострения болезни. В совместном исследовании британских и французских авторов проводилась МРТ у 20 больных ЭГПА с ремиссией заболевания; у 14 из них МРТ выявила усиление миокардиального сигнала, что наблюдается при миокардите или фиброзе миокарда. Применение позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой позволило провести дифференциальную диагностику: у 10 больных диагностирован фиброз миокарда, у 2 – признаки миокардита [36].

Редкий вариант поражения сердца при ЭГПА – инфильтрация миокарда эозинофилами и эндомиокардиальный фиброз клапанов с последующим развитием рестриктивной кардиомиопатии [37]. Связь поражения сердца с системным васкулитом в данном клиническом наблюдении сомнительна, поскольку для ЭГПА характерны такие варианты поражения сердца, как коронарит, эозинофильный миокардит, дилатационная кардиомиопатия, перикардит, поражение клапанов сердца. В доступной литературе нам не

Частота (%) и варианты поражения сердца при ЭГПА (синдроме Черга–Страусса)

Вариант поражения сердца при ЭГПА (синдроме Черга–Страусса)	J. Vinit и соавт., 2010 (n=31)	R. Dennert и соавт., 2010 (n=32)	Л.А. Стрижаков, 2013 (n=49)
Общая частота поражения сердца (включая бессимптомные изменения)	65	62	67
Дилатационная кардиомиопатия/миокардит	13	25	22
Перикардит	9	6	17
Стенокардия	–	9	12
Изменения клапанов сердца	23	13	10
Изменения ЭКГ	58	66	24,5

удалось найти описаний сочетания ЭГПА с гипертрофической кардиомиопатией. D. Papadopoulos и соавт. у больного узелковым полиартериитом диагностировали обструктивный вариант гипертрофической кардиомиопатии. В клинической картине отмечались жалобы на загрудинные боли и обмороки. Проведена коронароангиография – стенозов венечных сосудов не выявлено. Авторами сделан вывод о сочетании 2 заболеваний [38]. Кроме того, особенностью данного клинического наблюдения являлось развитие инсульта в начале заболевания, когда пациентке было 20 лет. J. Lanham и соавт. в 1984 г. впервые провели анализ причин смертности пациентов с ЭГПА и установили, что сердечная недостаточность – главная причина летальных исходов, она отмечалась в 48% случаев; геморрагические инсульты явились причиной смерти у 16% больных [6]. Исследователи из Кореи и Ирана описывают развитие ишемических и геморрагических инсультов у молодых больных ЭГПА, в том числе – в дебюте болезни [39, 40].

Таким образом, приведенное наблюдение иллюстрирует возможность редкого развития аутоиммунного заболевания у больной с наследственной патологией. Патогенетические механизмы, лежащие в основе обеих болезней, до конца не ясны, однако нельзя исключить наличия общих патогенетических звеньев.

Литература

1. Churg J., Struss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis/periarthritis/nodosa // *Am. J. Path.* – 1951; 27 (2): 277–302.
2. Jenette J., Falk R., Andrassy K. et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference // *Arthritis Rheum.* – 1994; 37: 187–92.
3. Jenette J., Falk R., Bacon P. et al. Revised international Chappel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides // *Arthritis Rheum.* – 2013; 65: 1–11.
4. Новиков П.И. Современная номенклатура системных васкулитов – международный опыт в исторической перспективе // *Клин. фармакол. и тер.* – 2013; 22 (4): 57–64.
5. Моисеев С.В., Новиков П.И., Мешков А.Д. и др. АНЦА-ассоциированные васкулиты: спорные вопросы классификации, диагностики и оценки активности и современные подходы к лечению // *Клин. фармакол. и тер.* – 2014; 1: 44–50.
6. Lanham J., Elkon K., Pusey C. et al. // *Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia* // *Medicine (Baltimore)* – 1984; 63 (6): 65–91.
7. Guillevin L., Cohen P., Gayraud M. et al. Churg–Strauss syndrome. Clinical study and long term follow up of 96 patients // *Medicine (Baltimore)*. – 1999; 78: 26–37.
8. Mouthon L., Khaled M., Cohen P. et al. Antigen inhalation as a triggering factor in systemic small-sized-vessel vasculitis. Four cases // *Ann. Med. Interne (Paris)*. – 2001; 152 (3): 152–6.

9. Стрижаков Л.А., Моисеев С.В., Семенкова Е.Н. и др. Клинико-патоморфологические варианты поражения сердца у больных системными васкулитами и возможности неинвазивных методов диагностики // Фарматека. – 2013; 9: 65–71.
10. Moosig F., Bremer J., Hellmich B. et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg–Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients // Ann. Rheum. Dis. – 2013; 72: 1011–7.
11. Семенкова Е.Н., Моисеев С.В., Наместникова О.Г. Клинические аспекты гиперэозинофилии // Клиническая медицина. – 2004; 2: 28–31.
12. Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению / М: Медиа Сфера, 2008; 328 с.
13. Sinico R., DiToma L., Maggiore U. et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg–Strauss syndrome // Arthritis Rheum. – 2005; 52: 2926–35.
14. Baldini C., Talarico R., DellaRossa A. et al. Clinical manifestations and treatment of Churg–Strauss syndrome // Rheum. Dis. Clin. N. Am. – 2010; 36: 527–43.
15. Dennert R. Cardiac Involvement in Churg–Strauss Syndrome // Arthritis Rheum. – 2010; 2: 627–34.
16. Стрижаков Л.А. Поражение сердца при системных васкулитах: клинические варианты, значение факторов риска атеросклероза в развитии сердечно-сосудистых осложнений и возможности неинвазивных методов диагностики. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2013.
17. Vinit J., Bielefeld P., Muller G. et al. Heart involvement in Churg–Strauss syndrome: retrospective study in French Burgundy population in past 10 years // Eur. J. Intern. Med. – 2010; 21: 341–6.
18. Miloslavsky E., Unizony S. The Heart in vasculitis // Rheum. Dis. Clin. N. Am. – 2014; 40: 11–26.
19. Solans R., Bosch J., Pérez-Bocanegra C. et al. Churg–Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients // Rheumatology (Oxford). – 2001; 40 (7): 763–71.
20. Petrakopoulou P., Franz W., Boekstegers P. et al. Vasospastic angina pectoris associated with Churg–Strauss syndrome // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. – 2005; 2 (9): 484–9.
21. Wagner A., Meyer G., Rihl M. et al. Acute coronary syndrome associated with Churg–Strauss syndrome // Vasc. Health Risk Manag. – 2007; 3 (5): 775–9.
22. Val-Bernal J., Mayorga M., Garcia-Alberdi E. et al. Churg–Strauss syndrome and sudden cardiac death // Cardiovasc. Pathol. – 2003; 12 (2): 94–7.
23. Sakaki A., Hasegawa M., Nakazato Y. et al. Allergic granulomatosis and angiitis (Churg–Strauss syndrome). Report of an autopsy one in nonasthmatic patient // Act Pathol. Jpn. – 1988; 38: 761–8.
24. Lipworth B., Slater D., Corrin B. et al. Allergic granulomatosis with out asthma: rare form fruste of the Churg–Strauss syndrome // Resp. Med. – 1989; 83: 249–50.
25. Ramakrishna G., Midthun D. Churg–Strauss syndrome // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2001; 86: 603–13.
26. Ward M. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus // Arthritis Rheum. – 1999; 42: 338–46.
27. Шилкина Н.П., Дряженкова И.В. Системные васкулиты и атеросклероз // Тер. арх. – 2007; 79 (3): 84–92.
28. Серикова С.Ю., Козловская Н.Л., Шилов Е.М. Волчаночный нефрит как фактор риска атеросклероза у больных системной красной волчанкой // Тер. арх. – 2008; 6: 52–8.
29. Насонов Е.Л. Ревматология. Клинические рекомендации / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 752 с.
30. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Атеротромбоз при аутоиммунных заболеваниях: современное состояние проблемы // Consilium Medicum (Прил.: Болезни сердца и сосудов). – 2010; 1: 15–9.
31. Van Doornum S., King B., Brand C. Mortality rates following a first acute cardiovascular event: a comparison between rheumatoid arthritis patients and the general population // Arthritis Rheum. – 2005; 52: 702.
32. Leuven S., Franssen R., Kasteilen J. Systemic inflammation as a risk factor for atherosclerosis // Rheumatology. – 2008; 47: 3–7.
33. Ljubičić D., Matković Z., Piskac-Zivković N. et al. Churg–Strauss syndrome with myopericardial involvement // Acta Clin. Croat. – 2010; 49 (3): 353–8.
34. Shanks M., Ignaszewski A., Chan S. et al. Churg–Strauss syndrome with myocarditis manifesting as acute myocardial infarction with cardiogenic shock: case report and review of the literature // Cardiovasc. Pathol. – 2003; 12 (2): 94–7.
35. Seo P., Stone J. Small-Vessel and Medium-Vessel Vasculitis // Arthritis Rheum. – 2007; 8: 1552–9.
36. Marmursztejn J., Guillevin L., Trebossen R. et al. Churg–Strauss syndrome cardiac involvement evaluated by cardiac magnetic resonance imaging and positron-emission tomography: a prospective study on 20 patients // Rheumatology (Oxford). – 2013; 52 (4): 642–50.
37. McGavin C., Marshall A., Lewis C. Churg–Strauss syndrome with critical endomyocardial fibrosis: 10 year survival after combined surgical and medical management // Heart. – 2002; 87 (5): 5.
38. Papadopoulos D., Moyssakis I., Votteas V. Polyarteritis nodosa and hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A true association? // Clin. Rheumatol. – 2004; 23 (1): 57–8.
39. Myeong Hoon Go, Jeong Un Park, Jae Gyu Kang et al. Subarachnoid and Intracerebral Hemorrhage in Patients with Churg–Strauss Syndrome: Two Case Reports // J Cerebrovasc. Endovasc. Neurosurg. – 2012; 14 (3): 255–61.
40. Mohammad-Hassan Moradinejad, Amir Rezaei, Vahid Ziaee Juvenile. Churg–Strauss Syndrome as an Etiology of Myocarditis and Ischemic Stroke in Adolescents; a Case Report // Iran J. Pediatr. – 2011; 21 (4): 530–4.

EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS (CHURG-STRAUSS SYNDROME) IN A FEMALE PATIENT WITH INHERITED HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

Professor L. Strizhakov¹, MD; P. Novikov^{1,2}; E. Zhabina¹; T. Shevtsova¹; Professor S. Moiseev¹, MD

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

²University Clinical Hospital Three, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper describes a clinical case in a young female patient with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) involving the gastrointestinal tract, peripheral nervous system, and lung, as well as hypertrophic cardiomyopathy. The case demonstrates differential diagnostic difficulties in patients with cardiac lesion in EGPA. The data available in the Russian and foreign literature on heart disease in patients with EGPA are analyzed.

Key words: systemic vasculitis, cardiac lesion, hypertrophic cardiomyopathy.

ЛЕГКАЯ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВАЯ ТРАВМА

О. Воскресенская, доктор медицинских наук, профессор,
И. Дамулин, доктор медицинских наук
 Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: vos-olga@yandex.ru

Рассматриваются патогенетические аспекты, клинические проявления, вопросы диагностики легкой черепно-мозговой травмы и посттравматического стрессового расстройства, тактика ведения данной категории пациентов.

Ключевые слова: легкая черепно-мозговая травма, патогенез, диагностика, лечение.

Травматические повреждения головного мозга (ГМ) представляют собой крайне важную медицинскую и социальную проблему. Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из наиболее частых причин летальности и инвалидизации, особенно у лиц молодого возраста [1, 2]. Отечественная классификация к легкой ЧМТ (ЛЧМТ) относит сотрясение ГМ (СГМ) и ушиб ГМ легкой степени тяжести (УГМ ЛСТ) [3]. Американские авторы выделяют умеренную травму головы, которую, в свою очередь, делят на легкую и минимальную [4]. Минимальная травма соответствует СГМ, а легкая — повреждению ГМ, напоминающему УГМ ЛСТ по отечественной классификации. На долю ЛЧМТ приходится 85–95% случаев всех травматических повреждений ГМ [1, 2]. Частота ЛЧМТ колеблется от 100 до 600 случаев на 100 тыс. населения в год [5]. Линейное или угловое ускорение-замедление, которое возникает в момент гашения скорости при столкновении с препятствием или удара тупым предметом по нефиксированной голове, рассматривается в качестве ведущего патогенетического механизма ЛЧМТ [6]. При этом относительно подвижные массивные полушария ГМ приходят в ротационное движение по отношению к тонкому стволу, плотно фиксированному корешками нервов к основанию черепа [3]. При таком повреждении верхних отделов ствола ГМ и таламуса возникает дисфункция активирующей части ретикулярной формации, что клинически проявляется потерей сознания. Определенное значение придается кратковременному повышению ликворного давления в момент травмы, однако это предположение существенных подтверждений пока не находит [7]. При СГМ структурные изменения мозгового вещества отсутствуют, а возникает комплекс метаболических расстройств, нарушающих функционирование нейрональных мембран и течение физиологических процессов в нервной ткани [8]. В качестве субстрата симптоматики рассматриваются также обратимое микровазкулярное, селективное повреждение таламических ретикулярных и гиппокампальных нейронов, связанное с токсическим действием возбуждающих аминокислот [9].

Для СГМ характерны следующие клинические признаки: потеря сознания (обычно ≤ 20 мин) и посттравматическая амнезия ≤ 24 ч — при оценке по шкале ком Глазго от 13 до 15 баллов [7]. Основная сложность диагностики СГМ состоит в том, что его основные симптомы имеют субъективный характер и

к моменту поступления пострадавшего в стационар обычно регрессируют. Судить о том, имели ли место потеря или спутанность сознания, можно, лишь полагаясь на рассказ самого больного или окружающих. Между тем, с одной стороны, потеря сознания может амнезироваться больными, а с другой — симулироваться. Не следует констатировать кратковременную потерю сознания у больных, которые утверждают, что в момент травмы у них «посыпались искры из глаз» или ненадолго появилась «пелена перед глазами» [10]. Амнезия чаще всего бывает антероградной. Не всегда амнезию следует расценивать как истинную, она может быть результатом стресса, алкогольного опьянения, следствием воздействия седативных препаратов [7]. В остром периоде травмы наиболее часто больные предъявляют жалобы на головную боль и головокружение, которые продолжаются, как правило, в течение 1 сут [5, 7].

При УГМ ЛСТ микроскопически определяется негрубое повреждение вещества ГМ в виде участков локального отека, точечных корковых кровоизлияний, иногда — в сочетании с ограниченным субарахноидальным кровоизлиянием в результате разрыва пияльных сосудов [3]. Классификация, принятая в России, допускает наличие линейных переломов свода черепа при УГМ ЛСТ. Большинство американских авторов исключают таких пациентов из данной группы, подчеркивая тем самым то, что перелом черепа является принципиально более тяжелым состоянием. В неврологическом статусе при ЛЧМТ могут выявляться содружественные или несодружественные плавающие движения глазных яблок, при этом глазодвигательные рефлексы не изменяются. Сохраняется реакция зрачков на свет, однако их ширина может самопроизвольно меняться. Часто находят спонтанный нистагм с наличием быстрых фаз, или же он легко вызывается при калорических пробах. Двигательных нарушений нет или они носят преходящий характер в виде пластичного увеличения мышечного тонуса и патологических стопных знаков. В последующем характерна мышечная гипотония. Витальные функции обычно не страдают. Возможна вегетативная реакция в виде незначительной бради- или тахикардии, гипо- или гипертензии [11].

Разграничить СГМ и УГМ ЛСТ по продолжительности комы, посттравматической амнезии, а также по клиническим проявлениям практически невозможно. В большинстве случаев достаточно проведения компьютерной томографии (КТ) головы. В настоящее время и магнитно-резонансная томография (МРТ) рассматривается как вполне сопоставимая по информативности к КТ методика, применяющаяся для выявления геморрагических осложнений травмы головы и, несомненно, обладающая большей чувствительностью для визуализации диффузного аксонального повреждения, небольших по размеру субдуральных гематом и повреждений ствола ГМ. Следует заметить, что при ЛЧМТ не отмечено зависимости между выявленными при МРТ в остром периоде изменениями и сроками возвращения пострадавшего к активному образу жизни [2]. Нередко у пациентов с ЛЧМТ выявляются изменения при исследовании вызванных потенциалов и электроэнцефалографии, что существенного прогностического значения не имеет. Однофотонная эмиссионная КТ и позитронно-эмиссионная КТ указывают на снижение перфузии или метаболизма в лобной и височной областях в отсутствие признаков каких-либо структурных повреждений при нейровизуализации, что может быть связано с деафферентацией этих областей в результате аксонального повреждения [8, 10–12]. Показания к люмбальной пункции при ЛЧМТ, вопреки бытующей у нас практике, возникают редко — только при подозрении на инфекционное осложнение [10].

Ведение больных с ЛЧМТ, у которых какие-либо неврологические нарушения отсутствуют, ограничивается наблюдением в условиях стационара в течение нескольких часов. В последующем обычно рекомендуется домашний режим до прекращения головной боли и головокружения, однако убедительных данных, свидетельствующих о потенциальной опасности раннего возвращения к нормальному образу жизни и работе, не существует [7]. Каких-либо жестких рекомендаций по медикаментозной терапии больных с посттравматическими нарушениями нет, однако она не должна быть агрессивной. Лечение направлено главным образом на нормализацию функционального состояния ГМ, снятие головной боли, головокружения, беспокойства, бессонницы. При головной боли используются анальгетики, при головокружении – бетастин, танакан, в ряде случаев, в том числе при упорной головной боли, – транквилизаторы и антидепрессанты. Вопреки широко распространенному мнению, после ЛЧМТ довольно редко встречаются боли, связанные с внутричерепной гипертензией. Поэтому назначение для лечения головных болей дегидратирующих средств необоснованно и неэффективно [3, 8, 12].

Считается, что неврологические функции при ЛЧМТ восстанавливаются в течение нескольких дней, максимум – через 2–3 нед. У значительного числа больных полное восстановление действительно происходит в эти сроки. Однако многочисленные исследования показывают, что спустя 1–3 мес после травмы у $\geq 50\%$ больных регистрируются те или иные отклонения от нормы, которые иногда сохраняются и на более длительное время [2, 7, 9, 11]. На скорость восстановления прежде всего влияют тяжесть травмы и возраст больных. У молодых людей, у которых длительность потери сознания не превышала нескольких секунд, а продолжительность амнезии – нескольких минут, можно ожидать полного восстановления в течение 1–2 нед. Если же потеря и спутанность сознания продолжались дольше, а амнезия – около 1 ч, реабилитация может занять 3–6 мес, иногда – до 1 года. У лиц старше 40–50 лет восстановление протекает медленнее и может остаться неполным. На этот процесс оказывают влияние предшествующие и сопутствующие соматические или эмоциональные расстройства, злоупотребление алкоголем, социальная ситуация, рентные установки [10]. Нарушения в эмоциональной и когнитивной сферах отмечаются у значительной части больных, перенесших ЛЧМТ [1]. У женщин эта симптоматика встречается чаще, чем у мужчин, а среди мужчин – чаще у военных, перенесших ЧМТ во время службы. Так, посттравматические стрессовые расстройства (ПСР) выявлены у 20% американских военнослужащих, получивших ЧМТ в Ираке или Афганистане [13].

ПСР приводят к так называемой скрытой инвалидизации – при полном физическом восстановлении у больных сохраняются на протяжении длительного периода легкие когнитивные или эмоциональные нарушения, которые зачастую плохо поддаются терапии и существенно сказываются на качестве жизни [14]. Следует заметить, что для ЛЧМТ нехарактерно нарушение памяти на события собственной жизни [15]. При нейропсихологическом исследовании выявляются снижение скорости психомоторных процессов и нарушения внимания, также может обнаруживаться негрубый дефект со стороны исполнительных функций (абстрагирование, выработка суждений и т.п.).

Следует подчеркнуть, что хотя больные подчас предъявляют жалобы на снижение памяти, первичных мнестических расстройств, как правило, не выявляется, а в основе этих нарушений лежит дефект внимания. При ПСР нередко отмечается

снижение либидо и толерантности к алкоголю. Депрессия и тревожность наблюдаются почти в 1/3 случаев [7]. Подчас отмечается аггравация имеющихся симптомов, в немалой степени обусловленная рентным фактором. Интересно заметить, что рентный характер ПСР вследствие происшествий на транспорте был отмечен еще в XIX веке в Пруссии в связи с началом эксплуатации там железной дороги и связанными с этим авариями.

В настоящее время показано, что даже ЛЧМТ может привести к выраженным поведенческим нарушениям. При этом в основе генеза ПСР существенно чаще лежит конверсия, а не симуляция, что, к сожалению, нередко недооценивается в практической деятельности. Любопытно заметить, что страны, в которых редки судебные процессы по поводу выплаты компенсаций, связанных с травмой, характеризуются и крайне низкой частотой развития ПСР и практически полным их отсутствием у детей [7]. В большинстве случаев когнитивные и эмоционально-поведенческие расстройства регрессируют к 6-му месяцу после травмы. Через 1 год от момента травмы примерно у 15% больных сохраняются жалобы на повышенную утомляемость, раздражительность, плохое настроение, снижение памяти при отсутствии объективных нейропсихологических нарушений. После ЛЧМТ часто наблюдаются нарушения засыпания, повышенная сонливость в дневное время, а также различные варианты нарушения цикла сон–бодрствование. Что касается головной боли у пациентов, перенесших ЧМТ, то здесь наблюдается определенный парадокс: в посттравматическом периоде она встречается тем чаще и носит тем более выраженный характер, чем более легкой была церебральная травма. Можно предположить, что возникновение посттравматических нарушений определяется тяжестью травмы, а их хронизация в значительной мере зависит от психогенных факторов. Во всяком случае у большей части больных, несмотря на наличие целого комплекса неврологических расстройств, отмечаемых субъективно, по данным нейровизуализации, каких-либо изменений ГМ не выявляется. И даже обнаружение тех или иных негрубых структурных повреждений у больных с ЛЧМТ отнюдь не свидетельствует о значимости этих изменений в патогенезе ПСР, хотя в практике им нередко придается неоправданно большое значение.

Ситуация осложняется еще и тем, что не существует каких-либо специфических особенностей ПСР, позволяющих дифференцировать нарушения, обусловленные повреждением ГМ при травме, с нарушениями психогенными. Так, ведущим критерием при постановке диагноза «посттравматическая головная боль» (ПГБ) является лишь ее начало после травмы ГМ. При этом возникновение ПГБ существенно чаще отмечается у лиц, у которых было указание в анамнезе на головную боль, т.е. до момента травмы. Главную роль в хронизации ПГБ играют психосоциальные факторы. У больных с цефалгическим синдромом, возникшим после травмы, за 1 год до нее в несколько раз чаще отмечались стрессовые события, чем в здоровой популяции. Травма зачастую лишь привлекает внимание к расстройствам, которые существовали ранее, но оставались незамеченными. Кроме того, сама травма может выступать не столько как травма мозга, сколько как психологическая травма. Ожидание возможного осложнения после травмы, которое нередко поддерживается окружением больного и зачастую медицинским персоналом, имеет немалое значение для возникновения ПСР [7, 10].

При ведении больных с ПСР, учитывая столь значительную роль психогенного фактора в его генезе, требуется своевременное и адекватное лечение депрессии, тревожности

и других нарушений в эмоциональной сфере, влияние которых на качество жизни больных нередко более значительно, чем неврологического дефекта. Клинический симптомокомплекс вегетативной дисфункции и астенического синдрома предполагает использование препаратов кальция, магния, витаминов группы В, ноотропов. В качестве седативных и анксиолитических средств применяются адаттол, грандаксин, при нарушениях сна — гипнотики. Нередко возникает необходимость назначения препаратов, нормализующих эмоциональную сферу. В частности, широко используются антидепрессанты, чаще — ингибиторы обратного захвата серотонина [14]. Значительный клинический положительный эффект дает рациональная психотерапия. Следует объяснять пациентам генез нарушений, избегая фраз о повреждении ГМ и подчеркивая в целом благоприятный прогноз при этих состояниях. Неоправданны рекомендации длительно сохранять постельный режим: это приводит к возникновению и усугублению психогенных расстройств. Однако голословное, без должной аргументации, утверждение врача «все хорошо» может дать обратный результат: пациент перестает верить врачу, который «не понимает сути болезни», у него может возникнуть ощущение, что его принимают за симулянта. В этих случаях повышается риск развития депрессии. Поэтому, беседуя с больным, надо подробнее обговаривать суть имеющихся нарушений и их потенциально обратимый характер.

Литература

1. Batchelor J., Jenkins D., Dunning J. Minor head injuries in adults: a review of current guidelines // *Trauma*. – 2003; 5: 191–8.
2. Metting Z., Rödiger L., De Keyser J. et al. Structural and functional neuroimaging in mild-to-moderate head injury // *Lancet Neurol*. – 2007; 6: 699–710.
3. Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. Под ред. А.Н. Коновалова и др. / М., 1998; Т. 1, с. 47–128.
4. Rowland L. Merritt's textbook of neurology. 9th ed. / Williams and Wilkins, 1995; 418–38.
5. Park E., Bell J., Baker A. Traumatic brain injury: Can the consequences be stopped? // *Can. Med. Ass. J.* – 2008; 178 (9): 1163–70.
6. Parkinson D. Evaluating cerebral concussion // *Surg. Neurol.* – 1996; 45 (5): 459–62.
7. Matz P. Classification, diagnosis, and management of mild traumatic brain injury: a major problem presenting in a minor way // *Sem. Neurosurg.* – 2003; 14 (2): 125–30.
8. Лихтерман Л.Б. Сотрясение головного мозга // *Нейрохирургия*. – 2002; 2: 4–7.
9. Alexander M. Mild traumatic brain injury // *Neurology*. – 1995; 45 (7): 1253–60.
10. Штульман Д.П., Левин О.С. Легкая черепно-мозговая травма // *Неврол. журн.* – 1999; 4: 4–10.
11. Качков И.А., Филимонов Б.А. Легкая травма головного мозга // *Рус. мед. журн.* – 1997; 8: 483–6.
12. Rizzo M., Tranel D. Head Injury and Postconcussive Syndrome / Edinburgh, 1996; p. 1–18.
13. Steenkamp M., Litz B. Psychotherapy for military-related posttraumatic stress disorder: Review of the evidence // *Clin. Psychol. Rev.* – 2013; 33: 45–53.
14. Gouick J., Gentleman D. The emotional and behavioural consequences of traumatic brain injury // *Trauma*. – 2004; 6: 285–92.
15. Ropper A., Gorson K. Concussion // *N. Engl. J. Med.* – 2007; 356: 166–72.

MILD BRAIN INJURY

Professor **O. Voskresenskaya, MD; I. Damulin, MD**
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper considers the pathogenetic aspects, clinical manifestations, and diagnosis of mild brain injury and posttraumatic stress disorders, as well as management tactics for this category of patients.

Key words: mild brain injury, pathogenesis, diagnosis, treatment.

ОСОБЕННОСТИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

С. Болевич, доктор медицинских наук, профессор,
Е. Силина, А. Орлова, В. Орлов, Н. Щербаква,
Т. Синельникова, А. Новиков, Е. Попова
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: boleovich2011@yandex.ru

В исследовании выясняли особенности влияния генерации активных форм кислорода лейкоцитами крови, перекисного окисления липидов и антиперекисной активности плазмы на клиническое течение хронической ишемии мозга.

Ключевые слова: свободнорадикальные процессы, хроническая ишемия мозга, активные формы кислорода, перекисное окисление липидов, антиперекисная активность плазмы.

Сосудистые заболевания нервной системы считаются основной проблемой современной клинической неврологии. Интерес к этой проблеме объясняется высокими заболеваемостью (нередко в молодом возрасте), а также инвалидностью и смертностью. В структуре смертности взрослого населения такая причина, как цереброваскулярные заболевания, в большинстве экономически развитых стран стоит на 2–3-м месте, составляя 12–15% всех причин летального исхода [1, 2]. Показатели заболеваемости и смертности от инсульта в России — одни из самых высоких в развитых странах мира [3]. Общая летальность при инсульте составляет, по разным данным, от 25 до 54%, после инсульта лишь 10–15% больных возвращаются к прежнему труду, а стойкая утрата трудоспособности (инвалидность) доходит до 80% [4].

Вопросам классификации нарушений мозгового кровообращения посвящено большое количество работ отечественных и зарубежных авторов [1, 5]. В Международной классификации болезней и причин смерти 9-го пересмотра (МКБ-9) хроническое прогрессирующее сосудистое заболевание головного мозга рассматривалось под названием «дисциркуляторная энцефалопатия».

В нашей стране, как и в некоторых других странах мира, термина «дисциркуляторная энцефалопатия» нет; близким ему по смыслу в действующей классификации (МКБ-10) может быть термин «хроническая ишемия мозга» (ХИМ) [6].

Среди причин ХИМ одно из первых мест принадлежит атеросклеротическому окклюзирующему поражению прецеребральных (брахиоцефальных) артерий головы (около 30–40%), в первую очередь сонных артерий, позднее развиваются стенозы и окклюзии церебральных (интракраниальных) артерий — основной, средней, передней и задней мозговых артерий [7, 8]. Гемодинамические условия и растяжение артериальной стенки, связанное с особенностями анатомического положения сосуда, рассматриваются как возможное объяснение наличия в сосудах участков, наиболее чувствительных к развитию атеросклеротической бляшки [9].

Церебральный атеросклероз, при котором развиваются стенозирующие и окклюзирующие поражения прецеребральных и церебральных артерий, в последние десятилетия имеет тенденцию к более широкому распространению [10, 11]. Эпидемиологическими исследованиями последних лет установлены «омоложение» и рост заболеваемости атеросклерозом сосудов головного мозга [10, 11].

Стеноз и окклюзия церебральных артерий при недостаточном развитии коллатерального кровотока и снижении гемодинамического резерва приводят к редукции мозгового кровотока и ХИМ. Длительно сохраняющаяся ишемия мозга вследствие развернутого стенозирующего и окклюзирующего поражения прецеребральных и церебральных артерий и вызываемой этим редукции кровотока ведет к гипоксии, способствующей интенсификации свободнорадикальных процессов (СРП).

Оксидантный стресс, способствующий гиперпродукции свободных радикалов и деструкции мембран, связанной с активацией фосфолипазного гидролиза, играет в патогенетических влияниях ишемии мозга особую роль [12]. В этих случаях основным фактором, повреждающим митохондриальные, плазматические и микросомальные мембраны, является высокоактивный гидроксильный радикал ОН. Повышенная продукция свободных радикалов, инициируемая при ишемии мозга арахидоновой кислотой, служит одной из причин длительного спазма сосудов и срыва церебральной ауторегуляции, а также прогрессирования постишемического отека и набухания за счет дезинтеграции нейронов и повреждения мембранных насосов [13].

Патофизиологическое значение активации СРП и снижения антиоксидантной активности при ишемии мозга продемонстрировано в ряде экспериментальных и клинических исследований [14].

Изучено значение перекисного окисления липидов (ПОЛ) в повреждении нейронов мозга при ишемии и в постишемическом периоде [15]. Об интенсивности процессов ПОЛ при ишемии мозга свидетельствуют повышение содержания диеновых конъюгат и малонового диальдегида (МДА) в ткани мозга во время ишемии и одновременно снижение антиоксидантной активности липидов ткани мозга [16]. Последнее связано с накоплением в мозге супероксидных радикалов, способных при взаимодействии с перекисью водорода образовывать гидроксильные радикалы, инициирующие процессы ПОЛ ненасыщенных жирных кислот мембран. Уровень антиоксидантной активности отрицательно коррелирует с концентрацией свободных радикалов. В мозге отмечается увеличение содержания гидроперекисей липидов. О повреждающем действии на мембранные структуры нервных клеток свободных радикалов при ишемии говорит возросшее содержание в мозге диеновых конъюгат и МДА [17].

Однако комплексное исследование генерации активных форм кислорода (АФК) лейкоцитами, ПОЛ и антиперекисной активности плазмы при ХИМ не проводилось; не нашли мы также данных о состоянии СРП у больных в зависимости от выраженности ХИМ.

С целью выяснения особенностей влияния свободнорадикальных процессов на клиническое течение ХИМ нами обследованы 60 больных ХИМ (мужчин – 27, женщин – 33, в возрасте от 42 до 80 лет – основная группа). Контролем служили данные, полученные у здоровых обследованных (доноры).

В зависимости от жалоб и данных неврологического осмотра в соответствии с классификацией стадий дисциркуляторной энцефалопатии Е.В. Шмидта и Г.А. Максудова (1971)

у больных установлены следующие стадии заболевания: I стадия ХИМ (умеренно выраженная энцефалопатия – характерен астенический симптомокомплекс, проявляющийся при умственной работе и физической нагрузке, а также неврологические очаговые рассеянные «микросимптомы») [18, 19] – у 9 больных, II стадия (выраженная, на I-й план выступают объективные изменения органического поражения нервной системы, эмоционально-волевые нарушения, нередко отмечается недостаточно критическое отношение больного к своему состоянию) – у 32 пациентов, III стадия (резко выраженная энцефалопатия – проявляется усугублением имевшейся симптоматики, определяется прогрессирующее снижение интеллекта, круга интересов, потребностей; наряду с этим выявляются очаговые неврологические синдромы – пирамидный, псевдобульбарный, экстрапирамидный, мозжечковый; в заключительной стадии развивается сосудистая деменция) [18, 19] – у 19 больных. Преобладали больные старше 60 лет, наиболее многочисленной была группа больных со II стадией заболевания.

Более чем у 50% больных в I стадии ХИМ заболевание в анамнезе прослеживалось до 5 лет, при II и III стадиях заболевания его длительность возрастала и у 57,9% больных при III стадии заболевания достигала >10 лет.

У 47 (78,3 %) пациентов определялась артериальная гипертонзия (АГ) разной выраженности: I степень («мягкая» АГ) – у 9 (19,1%), II (умеренная АГ) – у 15 (31,9%), III (выраженная АГ) – у 11 (23,4%) и изолированная систолическая АГ – у 12 (25,5%) больных.

Системное атеросклеротическое поражение наряду с атеросклерозом мозговых артерий отмечалось чаще у пациентов с ИБС (у 56,7%) и атеросклерозом артерий нижних конечностей. Течение ХИМ осложняли шейная дорсопатия (у 63,3% больных) и ожирение (у 10,0%).

Острые нарушения мозгового кровообращения, преимущественно по типу «малого» инсульта, были у 28 (46,7%) больных при II и III стадиях заболевания. Транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе отмечена у 1 больного.

У всех обследованных изучали соматический и неврологический статус. С целью количественной оценки динамики клинических проявлений при лечении ХИМ применяли адаптированную количественную неврологическую шкалу А.И. Федина (1995), по которой оценивали (в баллах) выраженность очаговой неврологической симптоматики (общемозговые симптомы, патология черепных нервов, двигательная система, анализатор чувствительности и вегетативная система). Дополнительно использовали количественную шкалу субъективной оценки астении и анкету Шпигеля субъективной оценки нарушений сна.

Методы функциональной диагностики включали ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) по общепринятым стандартным методикам (исследовали общие сонные, внутренние сонные и позвоночные артерии) и компьютерную электроэнцефалографию.

Изменения в экстракраниальных магистральных артериях (диффузное атеросклеротическое поражение различной степени) выявлены у 56 (93,3%) больных ХИМ. Критериями атеросклеротического поражения артерий при УЗДС являлись изменения спектра кровотока и диффузное утолщение стенок артерий. Признаки изолированного диффузного атеросклероза прецеребральных магистральных артерий выявлены у 7 (12,5%) больных.

В 49 (87,5%) случаях определялся паттерн стеноза различной степени: невыраженный стеноз (<30% диаметра ар-

тери) – у 33 (65,3%) больных, умеренный (от 30 до 70%) – у 9 (18,4%); субтотальный (>70%) – у 2 (4,1%); сочетанный стеноз общей и внутренней сонных артерий – у 5 (10,1%).

Поражения каротидных бифуркаций и начальных сегментов внутренней сонной артерии наблюдались в 38 (77,5%) случаях без существенных различий частоты поражения правой и левой артерий.

Изменения позвоночных артерий выявлены у 11 (22,5%) больных: у 2 – изолированное утолщение интима-медиа стенок артерий, у 9 – гемодинамически незначимый стеноз с признаками диффузного атеросклероза. В 4 случаях одновременно отмечали вертеброгенное влияние на позвоночные артерии.

Применяли также специальные методы оценки СРП, которые определяли люминолозависимым хемилюминесцентным (ХЛ) методом регистрации процесса генерации АФК лейкоцитами. Рассчитывали показатели интенсивности ХЛ лейкоцитов – базальной и стимулированной (соответственно ПИХЛб и ПИХЛс). В плазме крови тестировали МДА – вторичный продукт ПОЛ. Состояние антиоксидантной системы оценивалось по антиперекисной активности (АПА) плазмы, базирующейся на измерении и сопоставлении показателей индуцированной перекисью водорода ХЛ плазмы и ее спонтанной ХЛ. Показатель отношения являлся величиной, обратно пропорциональной АПА плазмы (чем меньше отношение, тем больше ее активность).

Больным по показаниям назначали антигипертензивные и антиагрегантные препараты по стандартным схемам. Цереброваскулярные и нейрометаболические препараты не применяли.

Из исследования исключали больных с острыми нарушениями функций печени или почек, проявлениями язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, сахарного диабета, недостаточности кровообращения и повышенной чувствительности к исследуемому препарату.

Результаты обработаны статистически с вычислением средних арифметических показателей, их среднеквадратичных ошибок и достоверности различий между ними (t-критерий Стьюдента).

В табл. 1 представлена частота неврологических симптомов и синдромов у больных с различными стадиями ХИМ.

Для I стадии ХИМ был характерен синдром, сходный с астеноневротическим; преобладали общемозговые симптомы (головная боль и головокружение, снижение концентрации внимания, расстройства сна, повышенная утомляемость). У ряда больных обнаружены очаговые микросимптомы (ослабление конвергенции глазных яблок, положительные рефлекс орального автоматизма, кохлеарные расстройства).

II стадия ХИМ характеризовалась более четкими клиническими признаками. Более 50% больных жаловались на головную боль и головокружение; почти у всех отмечались когнитивные мнестические расстройства и нарушение сна.

Наряду с астеноневротическим часто выявлялись кортиконуклеарный, пирамидный и вестибулярно-координаторный синдромы.

При III стадии ХИМ почти все больные отмечали головную боль, почти 50% – головокружение. Более выраженными были очаговые неврологические синдромы (кортиконуклеарная недостаточность, проводниковые одно- или двусторонние пирамидные и сенсорные нарушения). У 2/3 больных отмечались координаторные расстройства (преимущественно в виде статической атаксии) и у 1/3 – экстрапирамидный синдром.

При исследовании психоэмоциональной сферы и когнитивных функций у большинства больных выявлены при-

знаки психоорганического синдрома со снижением критики к своему состоянию, вязкостью мышления, эмоциональной лабильностью, выраженным дефектом памяти, снижением концентрации внимания. У 2 пациентов эти проявления сопровождались снижением интеллекта.

При обследовании с применением субъективной шкалы астении ее признаки обнаружены у 54 (90,0%) больных: симптомы общей астении – у 11 (18,3%), физической астении – у 14 (23,3%), пониженной активности – у 16 (26,7%), сниженной мотивации – у 6 (10,0%), психической астении – у 7 (11,7%) больных.

При исследовании ночного сна по шкале Шпигеля признаки инсомнии выявлялись у 51 больного ХИМ, в том числе максимально выраженные (25–30 баллов) – у 26.

Нейропсихологическое тестирование включало компьютеризированный тест «Отыскивание чисел» (таблицы Шульте), тест А.Р. Лурия запоминания 10 слов, компьютеризированную шкалу тревоги Спилбергера и опросник качества жизни SIP 68.

При I стадии ХИМ показатели когнитивных функций в виде расстройств памяти и внимания существенно не отличались от контроля ($p > 0,05$), а при II и особенно III стадии выражено ухудшались (табл. 2).

В табл. 3 представлены показатели ситуационной и личностной тревожности при применении теста Спилбергера в разных стадиях ХИМ.

Так, личностная тревожность несколько превосходила значения реактивной, а при хронической стрессовой ситуации у больных во всех стадиях ХИМ устойчиво увеличивалась как личностная, так и реактивная тревожность по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). В I стадии выявлялся низкий уровень ситуационной и средний – личностной тревоги, во II стадии и еще больше – в III уровень как ситуационной, так и личностной тревоги увеличивался.

В табл. 4. представлены показатели СРП при разных стадиях ХИМ. При I и II стадиях ХИМ уровень ПИХЛб существенно не различался с показателем у доноров ($p > 0,05$), а в III стадии значительно превышал его ($p < 0,05$).

Значения ПИХЛс II и III стадии при ХИМ были выше, чем в контроле ($p < 0,05$), причем максимально – при III стадии заболевания ($p < 0,05$).

Содержание МДА в плазме крови у больных ХИМ превышало показатель у доноров ($p < 0,05$), но при I и II стадиях заболевания существенно не различалось ($p > 0,05$), а в III – значительно возрастало по сравнению не только с контролем, но и с 2 предыдущими стадиями ($p < 0,05$).

Отношение индуцированной к спонтанной ХЛ вторичной плазмы превышало показатель у доноров только в III стадии ХИМ ($p < 0,05$). При I и II стадиях заболевания оно было одинаковым, но значительно повышалось при III стадии ХИМ ($p < 0,05$), что свидетельствует о резком снижении АПА у этих больных.

Важную роль в развитии механизмов как раннего, так и отсроченного повреждения мозгового вещества играет оксидативный стресс. Свободные радикалы, образующиеся в клетках микроглии, участвуют в удалении патогенов (в том числе потенциальных), каковыми являются продукты распада клеток мозга в области ишемии, способствуют элиминации ксенобиотиков и микроорганизмов, представляющих опасность для организма.

Активация СРП наблюдается не только при остром ишемическом повреждении мозга и реперфузии, но и при хронической недостаточности мозгового кровообра-

Таблица 1

Частота неврологических симптомов и синдромов у больных ХИМ; абс. (%)

Неврологические симптомы и синдромы	Стадия ХИМ		
	I (n=9)	II (n=32)	III (n=19)
<i>Общемозговые симптомы</i>			
Головная боль	6 (66,7)	21 (65,6)	17 (89,5)
Головокружение	4 (44,4)	17 (53,1)	9 (47,4)
<i>Патология черепных нервов</i>			
Недостаточность конвергенции глазных яблок	5 (55,6)	18 (56,2)	17 (89,5)
Диплопия	–	2 (6,2)	3 (15,8)
Нарушение чувствительности на лице	–	5 (15,6)	2 (10,5)
Центральный парез лицевого нерва	–	6 (18,7)	10 (52,6)
Шум, звон в ушах	3 (33,3)	17 (53,1)	13 (68,4)
Дизартрия	–	3 (9,3)	3 (15,8)
Дисфония	–	–	3 (15,8)
Снижение глоточного рефлекса	–	–	3 (15,8)
<i>Двигательная сфера</i>			
Верхние конечности			
повышение мышечного тонуса:			
по спастическому типу	–	2 (6,2)	3 (15,8)
по пластическому типу	–	4 (12,5)	7 (36,8)
гиперрефлексия с расширением рефлексогенных зон	2 (22,2)	15 (46,8)	14 (73,6)
анизорефлексия	1 (11,1)	7 (21,9)	9 (47,4)
пирамидные кистевые рефлексы	2 (22,2)	8 (25,0)	13 (68,4)
паркинсонический тремор	–	1 (1,5)	3 (15,8)
рефлексы орального автоматизма	3 (33,3)	21 (65,6)	18 (94,7)
Нижние конечности			
повышение мышечного тонуса:			
по спастическому типу	–	2 (6,2)	3 (15,8)
по пластическому типу	–	4 (12,5)	7 (36,8)
гиперрефлексия с расширением рефлексогенных зон	2 (22,2)	14 (43,7)	14 (73,6)
анизорефлексия	2 (22,2)	8 (25,0)	12 (63,2)
пирамидные стопные рефлексы	1 (11,1)	4 (12,5)	10 (52,6)
клонусы стоп и коленных чашечек	–	–	2 (10,5)
<i>Координация движений</i>			
Изменение походки	–	–	4 (21,0)
Неустойчивость в позе Ромберга	2 (22,2)	14 (43,7)	15 (78,9)
Адиадохокинез	–	2 (6,2)	3 (15,8)
Дисметрия	–	2 (6,2)	3 (15,8)
Промаживание при пальценосовой пробе	–	2 (6,2)	3 (15,8)
Интенционный тремор	–	–	2 (10,5)
<i>Расстройства чувствительности</i>			
Гемигипестезия	–	–	1 (5,3)
<i>Вегетативная нервная система</i>			
Гипергидроз	2 (22,2)	3 (9,3)	3 (15,8)
Стойкий красный дермографизм	3 (33,3)	7 (21,9)	3 (15,8)
Синдром Горнера	4 (44,4)	9 (28,1)	14 (73,6)
Повышенная утомляемость	7 (77,7)	30 (93,7)	17 (89,5)
Расстройства сна	5 (55,6)	28 (87,5)	18 (94,7)
<i>Когнитивные функции</i>			
Нарушение кратковременной памяти	6 (66,7)	29 (90,6)	18 (94,7)
Снижение критики к своему состоянию	–	12 (37,5)	14 (73,6)
Эмоциональная лабильность	4 (44,4)	25 (78,1)	10 (52,6)
Снижение концентрации внимания	5 (55,6)	22 (68,7)	16 (84,2)
Вязкость мышления	1 (11,1)	3 (9,3)	9 (47,4)
Снижение интеллекта	–	–	2 (10,5)

ния. Пути активации СРП в патогенезе хронических цереброваскулярных заболеваний связаны с собственно ишемическим процессом в головном мозге и (или) с поражением сердечно-сосудистой системы в целом при атеросклерозе и АГ. Состояние анти- и прооксидантной систем – один из патогенетических факторов, определяющих вероятность развития в процессе старения различных патологических состояний, в частности сосудистой деменции (обусловлена снижением мозгового кровотока и соответственно развитием гипоксии тканей).

В нарушении СРП у больных ХИМ можно выделить начальную стадию, когда нарушение кровотока и гипоксия приводят к интенсивной генерации АФК и мобилизации собственной антиоксидантной системы (АОС). С нарастанием гипоксии мозга происходит истощение эндогенных антиоксидантных ресурсов, в результате чего выраженные изменения качественного и количественного липидного и белкового состава клеточных мембран, окислительная деструкция ДНК, дисбаланс АОС могут привести к интенсивному апоптозу нейронов.

Таким образом, длительная ишемия способствует истощению АОС и накоплению продуктов СРП [20]. Активация СРП стимулирует агрегацию и адгезию тромбоцитов посредством влияния на синтез тромбоксана и простациклина, ухудшая реологию крови [21]. Поэтому степень активности СРП в ишемизированном головном мозге часто коррелирует с объемом и тяжестью поражения [22, 23]. В нашем исследовании это подтверждается при изучении процессов свободнорадикального окисления в зависимости от выраженности и стадии ХИМ. По мере усугубления ишемии мозга происходит усиление СРП, а уровень антиоксидантной защиты снижается. Если в I стадии ХИМ он понижен незначительно, то в последующем просле-

живается усугубление патологических процессов и снижение компенсаторно-защитных механизмов. Это свидетельствует о компенсаторных возможностях антиперекисной и антирадикальной систем организма в начальной стадии заболевания, когда уровень других антиокислительных ферментов оказывается достаточным, однако при прогрессировании процесса происходят более выраженные нарушения метаболизма.

Механизм влияния СРП на клетки центральной нервной системы аналогичен таковому на другие ткани, однако более значительная интенсивность процесса определяется высокими содержанием в мозге полиненасыщенных жирных кислот (субстратов ПОЛ) и концентрацией ионов металлов с переменной валентностью, необходимых для функционирования ферментов и работы дофаминовых рецепторов. Кроме того, для мозга характерно низкое содержание основных компонентов антиоксидантной защиты, что объясняет его особую чувствительность к продукции свободнорадикальных соединений.

Продукция свободных радикалов в нейронах может усиливаться под воздействием различных неблагоприятных факторов, а также при изменении условий функционирования или наличии генетически детерминированных дефектов клетки. Наряду с увеличением концентрации субстратов ПОЛ в зоне ишемии нарастает интенсивность генерации АФК, накапливаются прооксиданты – стимуляторы ПОЛ, что сочетается со снижением активности антиоксидантных ферментов и нарушением функции физиологических систем защиты. Ишемия и последующее возобновление кровотока (реоксигенация) приводят к генерации АФК. Если нейтрализовать избыток АФК, генерируемых в условиях ишемии мозга, невозможно, то происходит активация каскада реакций, вызывающих смерть клетки.

Увеличение концентрации свободных радикалов активирует ряд процессов, приводящих к повреждению мозговой ткани вследствие образования агрессивных липидных перекисей, денатурации белков, инактивации энзимов, повреждения нуклеиновых кислот и ДНК, высвобождения ионов кальция из внутриклеточных хранилищ (в первую очередь – из саркоплазматического ретикулума) и поступления их в цитоплазму из внеклеточной жидкости, разрушения цитоскелета. Воздействие свободных радикалов приводит к эндотелиальной дисфункции со стойкой вазодилатацией и срыву ауторегуляции мозгового кровообращения, нарушению функции гематоэнцефалического барьера и в конечном итоге – к деструкции клеточных органелл и мембран.

Различные прооксиданты, в том числе вырабатываемые в митохондриях, участвуют в ряде биохимических процессов, включая связывание белков (индукторов и ингибиторов апоптоза), высвобождение и активацию цитохромов. Сложный комплекс инициированных оксидантами реакций может вести как к острому повреждению клетки, так и к ее отсроченной гибели вследствие активации механизмов апоптоза.

В целом проблема связи свободнорадикального окисления и апоптоза представляет значительный интерес. Установлена существенная (если не ключевая) роль индуцированного образующимися свободными радикалами апоптоза в гибели нейронов не только при

стойкой, но и при обратимой церебральной ишемии. Показана связь повреждающего действия свободных радикалов и экайтотоксичности.

Проблема апоптоза в зрелом мозге человека далека от полного разрешения. В частности, требует изучения степень жизнеспособности нейронов, погибающих по механизму апоптоза. Можно предположить, что частично нервные клетки, гибнущие в ишемизированной области мозга вследствие активации процессов запрограммированной гибели, уже получили тяжелое ишемическое повреждение, исключаящее или в значительной степени ограничивающее их адекватное последующее функционирование.

Кроме того, механизмы повреждающего действия свободных радикалов на вещество мозга включают усиленную экспрессию гем-оксигеназ, циклооксигеназы типа 2, индукцибельной синтазы оксида азота, молекул клеточной адгезии-1 и целого спектра других биологически активных молекул, способных инициировать и поддерживать сложные механизмы повреждения вещества мозга. В этих условиях различные молекулы-зонды, «выключающие» те или иные потенциально значимые элементы патогенетического каскада, могут действовать избирательно, оставляя интактными многие повреждающие механизмы.

Таблица 2
Показатели когнитивных функций при различных стадиях ХИМ

Стадия ХИМ	Тест «Отыскивание чисел», с	Тест запоминания 10 слов, баллы
I	67,6±4,4	6,8±2,5
II	74,1±4,0*	4,4±2,2*
III	89,2±5,9 *	3,1±1,2*
Контроль (доноры)	50,9±4,3	7,8±2,2

Примечание. * p<0,05 – по сравнению с показателем в контрольной группе (здесь и в табл. 3).

Таблица 3
Результаты теста Спилбергера при разных стадиях ХИМ

Стадия ХИМ	Ситуационная тревожность	Личностная тревожность	Депрессия
I	33,8±3,6*	46,1±3,6*	13,1±2,4
II	39,8±2,7*	53,4±4,0*	16,6±4,8
III	49,9±5,0*	68,7±5,1*	19,2±4,4
Контрольная (доноры)	18,1±3,9	21,4±5,4	4,2±1,3

Таблица 4
Показатели СРП (M±m) у больных с разными стадиями ХИМ

Показатель	Контроль (доноры)	ХИМ		
		I стадия	II стадия	III стадии
ПИХЛб	336,8±48,2	385,2±18,7	419,9±24,6	1318,8±54,9
ПИХЛс	645,0±148,2	673,1±22,4	814,5±34,5	1411,1±48,5
МДА	2,5±0,3	3,6±0,5	3,8±0,8	4,2±1,4
К/АПА	2,6±0,3	2,6±0,5	2,9±0,6	3,6±0,4

Литература

1. Верещагин Н.В., Пирадов М.А., Суслина З.А. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики / М., 2002; 208 с.
2. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Журн. невропатол. и психиат. – 1985; 9: 1281–91.
3. Sarti C., Rastenyte D., Cepaitis Z et al. International trends in mortality from stroke, 1968 to 1994 // Stroke. – 2000; 31: 1588–6011.
4. Парфенов В.А. Лечение инсульта // Рус. мед. журн. – 2000; 8 (10): 5–10.
5. Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение / СПб, М., 1999; 336 с.
6. Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / СПб: Нева, 2002; 313 с.
7. Кушнаренко Н.Н. Патогенетическое значение изменений процессов перекисного окисления липидов и вариабельности артериального давления у больных гипертонической болезнью. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Чита, 2002; 21 с.
8. Стулин И.Д., Жаданова О.А., Евдокимова А.Г. Особенности течения инфаркта полушарий мозга у больных с транзиторными ишемическими атаками / М., 2001.
9. Alexandrov A., Demchuk A., Wein T. et al. Yield of transcranial Doppler in acute cerebral ischemia // Stroke. – 1999; 30: 1604–9.
10. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза / М., 2000; 409 с.
11. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии / М., 1997; 228 с.
12. Ерин А.Н., Гуляева Н.В., Никушкин Е.В. Свободнорадикальные механизмы в церебральной патологии // Бюл. совр. биол. и мед. – 1994; 118 (10): 343–8.
13. Алабовский В., Хамбуров В., Винокуров А. Ослабление реперфузионного повреждения с помощью системы Na/Ca обмена // Нейрохимия. – 1996; 13 (4): 320–7.
14. Мясоедова Н.А., Тхостова Э.Б., Белоусов Ю.Б., Оценка качества жизни при различных сердечно-сосудистых заболеваниях // Качественная клин. практика. – 2002; 1: 53–7.
15. Скоричев В.Б., Конь И.Я. Биологическая роль жирорастворимых витаминов // Итоги науки и техники. – 1989; 37: 225.
16. Щербакова Е.Г. Ультразвуковое двойное сканирование в диагностике окклюзирующих поражений брахиоцефальных артерий. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1989; 22 с.
17. Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга / М. Знание-М, 2000; 226 с.
18. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Журн. невропатол. и психиат. – 1985; 9: 1281–91.
19. Шмырев В.И., Миронов Н.В. Медикаментозное лечение и реабилитация больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения // Клин. вестн. – 1997; 4: 42–5.
20. Gladstone D., Black S., Hakim A. Toward wisdom from failure: lessons from neuroprotective stroke trials and new therapeutic directions // Stroke. – 2002; 33: 2123–36.
21. Тихонова И.В., Гнездицкий В.В., Стаховская Л.В. и др. Изучение некоторых спектральных характеристик ЭЭГ у больных с транзиторной глобальной амнезией / М., 2001.
22. Болдырев А.А. Дискриминация между апоптозом и некрозом нейронов под влиянием окислительного стресса // Биохимия. – 2000; 65 (7): 981–90.
23. Suzuki M., Muraoka H., Kurata M. et al. Glutathione reductase activity and flavin concentration in guinea pig tissues // Exp. Anim. – 1999; 48 (3): 199–202.

SPECIFIC FEATURES OF FREE RADICAL PROCESSES IN CHRONIC BRAIN ISCHEMIA

Professor **S. Bolevich**, MD; **E. Silina**; **A. Orlova**; **V. Orlov**; **N. Shcherbakova**; **T. Sinelnikova**; **A. Novikov**; **E. Popova**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The investigation elucidated the impact of reactive oxygen species generation by leukocytes, lipid peroxidation, and plasma anti-hydrogen peroxide activity on the clinical course of chronic brain ischemia.

Key words: free radical processes, chronic brain ischemia, reactive oxygen species, lipid peroxidation, plasma anti-hydrogen peroxide activity.

КЛИНИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВИРОСОМАЛЬНОЙ ПРОТИВОГРИППОЗНОЙ ВАКЦИНЫ УЛЬТРИКС®

М. Костинов¹, доктор медицинских наук, профессор,
А. Тарасова², доктор медицинских наук

¹НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАН, Москва

²Нижегородская областная детская клиническая больница

E-mail: taras.al@mail.ru

В рандомизированном сравнительном контролируемом исследовании изучены реактогенность, безопасность и иммунологическая эффективность применения у здоровых детей 6–18 лет новой противогриппозной инактивированной виросомальной расщепленной вакцины Ультрикс® (ООО Форт, Россия) в разные эпидемиологические сезоны (2007–2008 и 2010 г.).

Ключевые слова: грипп, вакцинация, дети.

Новая пандемия гриппа в очередной раз поставила перед здравоохранением всех стран задачу необходимости более быстрого реагирования и профилактики инфекции с помощью массовой вакцинации населения [1, 2]. Весь мировой опыт доказывает, что подавляющее большинство людей восприимчивы к эпидемическим вирусам гриппа, и что наиболее эффективным и безопасным способом предотвращения заболевания и снижения его тяжести является вакцинопрофилактика.

В настоящее время вакцинацию против гриппа получают лица всех возрастных групп, включая детей с 6 мес. Для вакцинации как здоровых людей, так и пациентов с хроническими заболеваниями применяются одни и те же вакцины. Между тем у пациентов с хроническими заболеваниями иммунный ответ на вакцинацию может быть субоптимальным.

В последние годы разрабатываются новые противогриппозные вакцины, которые должны обладать большей иммуногенностью и создавать более продолжительную защиту. Предлагается вводить в вакцины разные адъюванты, увеличивать число актуальных штаммов или повышать дозы поверхностных антигенов вплоть до 60 мг, использовать альтернативные пути вакцинации (внутрикожно, интраназально или перорально); разрабатываются ДНК-вакцины [3–6].

К перспективным группам противогриппозных вакцин относят виросомальные, которые подразделяют на расщепленные и субъединичные. В виросомальных вакцинах поверхностные антигены вируса гриппа представлены в виде виросом, а внутренние — в виде мицелл с максимально сохраненной антигенной структурой [7, 8]. Липиды в сочетании с поверхностными антигенами создают псевдовирусные структуры, известные под названием виросом и напоминаю-

щие вирион. Предполагается, что именно эта особенность виросомальных вакцин создает большую напряженность и длительность созданной защиты против гриппа. Виросомальные вакцины, применяющиеся за рубежом, в том числе и у детей старше 6 мес, показали свою безопасность и эффективность [9–11].

В России создана оригинальная виросомальная вакцина Ультрикс®. При использовании высокоэффективного современного детергента октилгликолиза были переведены в растворимое состояние поверхностные антигены вируса гриппа – гемагглютинин (ГА) и нейроминидаза (НА), внутренние антигены (мембранный белок и рибонуклеокапсид), а также липиды вирусной мембраны [7]. Эффективность применения этой отечественной виросомальной противогриппозной вакцины изучена недостаточно.

Целью исследования было изучение безопасности и иммуногенности гриппозной виросомальной инактивированной расщепленной вакцины Ультрикс® (ООО Форт, Россия) у детей.

На клинической базе НИИ гриппа РАМН (Санкт-Петербург) было проведено 2 рандомизированных сравнительных контролируемых исследования. В 1-м приняли участие 77 здоровых детей в возрасте от 6 до 18 лет (сезон 2007–2008 гг.). Методом случайной выборки дети были разделены на 2 группы: в 1-ю группу, основную (n=40) вошли дети, привитые однократно вакциной Ультрикс®; во 2-ю, группу сравнения (n=37) – привитые однократно инактивированной расщепленной вакциной иностранного производителя, которая выступала в качестве препарата сравнения.

Во 2-м исследовании (декабрь 2010 г.) приняли участие 40 здоровых детей в возрасте от 6 до 12 лет: 1-я группа, основная (n=20) – дети, получившие однократно вакцину Ультрикс®, 2-я, группа сравнения (n=20) – привитые инактивированной расщепленной вакциной иностранного производителя.

Исследование проводилось в соответствии с утвержденным Протоколом с соблюдением этических принципов, заложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (с последующими дополнениями), в Национальном стандарте РФ «Надлежащая клиническая практика» ГОСТР-52379-2005 и действующая нормативных требованиях [12].

Вакцина Ультрикс® представляет собой смесь высокоочищенных протективных поверхностных и внутренних антигенов вирусов гриппа типа А (H1N1 и H3N2) и типа В. В 1 дозе содержится по 15 мкг ГА и НА каждого из 3 вирусных актуальных штаммов. Вакцина иностранного производителя является интактивированной Сплит-вакциной, содержащей также по 15 мкг ГА и НА каждого из 3 вирусных штаммов.

Вакцинация проводилась с согласия родителей. Обе вакцины вводили внутримышечно в область дельтовидной мышцы в соответствии с инструкцией к применению.

Перед введением вакцины проводили сбор анамнеза, термометрию, измерение АД и числа сердечных сокращений. Детей осматривали педиатр и оториноларинголог. После предварительного скрининга были отобраны дети, которые соответствовали критериям включения в исследование и исключения из него.

Критериями включения в исследования являлись отсутствие указаний в анамнезе на хронические заболевания, аллергические реакции на куриный белок и противогриппозные вакцины, а также отсутствие указаний на введение

препаратов крови в течение 3 мес, предшествующих вакцинации, и участие в каком-либо другом клиническом исследовании.

Для обеспечения безопасности вакцинации оценивали местные и общие реакции в течение 21 дня, а также проводили лабораторное обследование. С 1-го по 7-й день осуществляли активное мониторирование симптомов, с 8-го дня – пассивный сбор жалоб путем заполнения дневника самонаблюдений.

Для лабораторных исследований кровь забирали до прививки, а также через 7 и 21 день после нее. Лабораторное обследование включало в себя: общий анализ крови; общий анализ мочи; биохимические исследования (уровни общего белка, билирубина, мочевины, креатинина, С-реактивного белка, глюкозы, холестерина, щелочной фосфатазы, аспартат-аминотрансферазы, аланинаминотрансферазы). Иммунологическое обследование предусматривало определение уровня общего IgE методом иммуноферментного анализа.

Оценку гуморального иммунного ответа проводили в реакции торможения гемагглютинации по стандартной методике в микропанелях (с куриными эритроцитами) в соответствии с методическими указаниями МУ 3.3.2.1758-03 [13]. Образцы сывороток замораживали и хранили при температуре -40°C до завершения исследования.

Критериями иммунологической эффективности вакцинации в соответствии с требованиями ВОЗ являлись: уровень серопротекции – процент исследуемых, у которых титр гемагглютинингибирующих (ГИ) антител повысился до >1:40 к 21-му дню после вакцинации (должен быть >70; >60 – для пожилых); уровень сероконверсии – отношение числа привитых, у которых титр ГИ-антител повысился более чем в 4 раза по сравнению с исходным уровнем и у которых после вакцинации он составлял $\geq 1:40$, к общему числу привитых (уровень сероконверсии должен быть >40; >30 – для пожилых); фактор сероконверсии, или средний геометрический прирост: повышение средних геометрических титров антител на 21-й день по сравнению с исходным уровнем (фактор сероконверсии должен быть >2,5; для пожилых – >2). Вакцина считается достаточно иммуногенной, если она соответствует по крайней мере 1 из 3 критериев для каждого штамма [14].

Статистическая обработка данных производилась с использованием параметрических (парный критерий Стьюдента) и непараметрических методов вариационной статистики (критерий Уилкоксона). Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ОЦЕНКА РЕАКТОГЕННОСТИ ВАКЦИН

Через 20 мин и через 5–8 ч после вакцинации местных реакций в виде отека, инфильтрата, покраснения в месте введения вакцин, а также увеличения лимфатических узлов, повышения температуры тела не было зарегистрировано ни у одного ребенка. У 1 ребенка, привитого в сезоне 2010 г., на 3-й день после введения вакцины Ультрикс® в месте ее введения возникла местная реакция в виде припухлости допустимых размеров, которая сохранялась в течение 3 дней. В обоих исследованиях ни у одного ребенка, привитого вакциной иностранного производителя, местных и общих реакций в течение 7 дней не было зафиксировано.

В последующие сроки наблюдения у 1 ребенка, получившего Ультрикс®, и у 1 привитого вакциной иностранного производителя, соответственно на 9-й день и 13-й день появились жалобы на слабовыраженные кашель и насморк,

повышение температуры тела до 38°C, которые сохранялись в течение 2–3 дней. Проводилось лечение по поводу острой респираторной инфекции без применения антибактериальных препаратов.

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ВАКЦИН

При анализе показателей общего анализа крови (Hb, СОЭ, эр., л., формула крови), а также анализа мочи существенных изменений в динамике (в день вакцинации, через 7 и 21 день после нее) не выявлено. Все показатели находились в пределах нормы. Достоверных различий между группами детей, привитых вакциной Ультрикс® и вакциной иностранного производителя, не отмечалось (p>0,05).

Биохимические показатели крови также не претерпели существенных изменений; их достоверных различий у привитых вакциной Ультрикс® и вакциной иностранного производителя также не выявлено (p>0,05).

Динамика содержания общего IgE представлена в табл. 1. Исходно высокие показатели общего IgE имели 55% детей, привитых вакциной Ультрикс®, и 60% детей, привитых вакциной иностранного производителя. Поскольку одним из критериев включения в исследование было отсутствие хронических, в том числе аллергических заболеваний, высокие показатели общего IgE могли быть объяснены тем, что дети проживали в районах с неблагоприятной экологической обстановкой. К 21-му дню поствакцинального периода произошло достоверное снижение уровня общего IgE в 1,8 раза в группе привитых вакциной Ультрикс® и в 1,4 раза – в группе привитых вакциной иностранного производителя (p<0,05).

ОЦЕНКА ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ВАКЦИН

Однократная внутримышечная иммунизация вакциной Ультрикс® позволила обеспечить показатели иммуногенности к вирусам гриппа серотипов А/Н1N1, А/Н3N2 и В, соответствующие требованиям, предъявляемым ко всем противогриппозным вакцинам, и практически не отличавшиеся от показателей иммуногенности при использовании вакцины иностранного производителя (табл. 2).

В сезон 2007–2008 гг. уровень сероконверсии при применении вакцины Ультрикс® составил соответственно 70,0; 50,0 и 70,0%, у вакцины иностранного производителя этот показатель был незначительно выше: соответственно 75,0; 68,7 и 81,2%. Уровень серопротекции у обеих сравниваемых вакцин соответствовал требуемому: у вакцины Ультрикс® – 90; 80 и 85%, у вакцины иностранного производителя – 87,5; 87,5 и 93,7%. Кратность прироста титров антител была выше у вакцины иностранного производителя и составила к 3 вирусам гриппа соответственно 9,1; 5,2 и 9,1. Тем не менее кратность прироста у вакцины Ультрикс® соответствовала требуемому и составила соответственно 6,5; 2,7 и 4,0.

Большое значение имеет изучение иммунологической эффективности вакцин против гриппа в разные эпидемиологические сезоны. Особое значение придавали созданию защиты против высокопатогенного гриппа А/Калифорния/07/09 (H1N1) в период пандемии (сезон 2010 г.). Оценка иммуногенной активности вакцин показала, что однократное внутримышечное введение детям вакцины Ультрикс® в дозе 45 мкг позволило обеспечить следующие показатели иммуногенности (см. табл. 2): 1) уровень сероконверсии к вирусу гриппа А/Калифорния/07/09 (H1N1) – 61,9%, к вирусу

гриппа А/Висконсин/15/09 (H3N2) – 81%, а к вирусу гриппа В/Брисбен/33/08 – 42,9%; 2) уровень серопротекции – соответственно 95,2; 90,5 и 42,9%; 3) кратность прироста титров антител – 4,0; 5,2 и 2,3. У детей, привитых препаратом сравнения, были установлены следующие показатели иммуногенности: 1) уровень сероконверсии – соответственно 71,4; 47,6 и 42,9%; 2) уровень серопротекции – 95,2; 90,5 и 40,0%; 3) кратность прироста титров антител – 6,6; 2,8 и 2,4.

Таким образом, если в сезон 2007–2008 гг. обе сравниваемые вакцины смогли создать более напряженную защиту от вируса гриппа, то в сезон 2010 г. иммуногенная активность к вирусу гриппа В (уровень серопротекции) была несколько ниже у обеих сравниваемых вакцин.

Анализ иммунологической активности у детей с исходными титрами антител к вирусным антигенам <1:20 показал: у детей, привитых вакциной Ультрикс®, уровень сероконверсии к вирусу гриппа А/Ка-

Таблица 1

Динамика общего IgE (норма - <130 МЕ/мл) у детей, привитых вакциной Ультрикс® и вакциной иностранного производителя; МЕ/мл; M±m

Срок взятия	Ультрикс®	Вакцина иностранного производителя
До вакцинации	252,2±29,1	182,6±20,7
На 21-й день	143,1±25,9	128,9±8,4

Примечание. Различия в уровнях IgG до и после вакцинации обеими вакцинами достоверны при p<0,05.

Таблица 2

Иммуногенная активность у детей вакцины Ультрикс® и вакцины иностранного производителя

Антиген	Фактор иммуногенности	2007 г. (дети 6–18 лет)		2010 г. (дети 6–12 лет)	
		Ультрикс® (n=40)	вакцина иностранного производителя (n=37)	Ультрикс® (n=20)	вакцина иностранного производителя (n=20)
А/Н1N1	Сероконверсия, %	70,0	75,00	61,9	71,4
	Серопротекция, %	90,0	87,5	95,2	95,2
	Фактор сероконверсии	6,5	9,1	4,0	6,6
А/Н3N2	Сероконверсия, %	50,0	68,7	81,0	47,6
	Серопротекция, %	80,0	87,5	90,5	90,5
	Фактор сероконверсии	2,7	5,2	5,2	2,8
В	Сероконверсия, %	70,0	81,2	42,9	42,9
	Серопротекция, %	85,0	93,7	42,9	40,0
	Фактор сероконверсии	4,0	9,1	2,3	2,4

лифорния (H1N1) был в 2 раза выше, чем у привитых вакциной иностранного производителя, что в пандемическом сезоне помогло создать лучшую защиту против высокопатогенного вируса гриппа (табл. 3).

Как видно из результатов исследования, при вакцинации здоровых детей в разные эпидемиологические сезоны показатели иммуногенности вакцины Ультрикс® сопоставимы с таковыми у препарата иностранного производителя. Дальнейшему изучению подлежат продолжительность сохранения поствакцинального иммунитета, а также эффективность вакцинации разных контингентов пациентов с хронической патологией.

Проведенная работа позволяет заключить, что:

- клинические исследования инактивированной виросомальной расщепленной трехкомпонентной противогриппозной вакцины Ультрикс® и препарата сравнения – инактивированной расщепленной трехкомпонентной вакцины иностранного производителя – показали хорошую переносимость, ареактогенность и безопасность обеих вакцин; вакцинация не сопровождалась развитием местных и общих реакций, ухудшением самочувствия;
- не выявлено влияния вакцинации на показатели общего анализа крови и мочи, биохимического анализа крови у привитых как вакциной Ультрикс®, так и вакциной иностранного производителя;
- изначально высокие уровни общего IgE в обеих группах наблюдения к 21-му дню поствакцинального периода достоверно снизились в 1,8 раза после иммунизации вакциной Ультрикс® и в 1,4 раза – после иммунизации вакциной иностранного производителя ($p < 0,05$);
- иммуногенность вакцины Ультрикс® сопоставима с иммуногенностью вакцины иностранного производителя у всех привитых детей.

Литература

1. New influenza A(H1N1) virus infections: global surveillance summary, May 2009 // *Weekly Epidemiological Record (WER)*. – 2009; 20 (84): 173–9.
2. CDC update: Influenza Activity – United States, August 30, 2009 – March 27, 2010, and Composition of the 2010–11 // *Influenza vaccine, MMWR*. – 2010; 59 (14): 423–30.
3. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Сенцова Т.Б. Применение вирусных и бактериальных вакцин для профилактики гриппа и ОРВИ у детей с аллергической патологией // *Мед. совет*. – 2007; 1: 16–9.
4. Некрасов Н.Г., Пучкова Н.Г. Современная вакцина от гриппа в национальном календаре профилактических прививок для детей // *Педиатр. фармакол.* – 2009; 6 (4): 25–9.

Таблица 3

Иммуногенная активность вакцины Ультрикс® и вакцины иностранного производителя у исходно серонегативных детей (титр <1:20) в возрасте 6–12 лет в сезон 2010 г.

Антиген	Фактор иммуногенности	Дети 6–12 лет	
		Ультрикс® (n=20)	вакцина иностранного производителя (n=20)
А/Калифорния/07/09 (H1N1)	Сероконверсия, %	83,3	41,7
	Серопротекция, %	83,3	91,7
	Фактор сероконверсии	14,3	15,1
А/Висконсин/15/09 (H3N2)	Сероконверсия, %	86,7	80,0
	Серопротекция, %	86,7	80,0
	Фактор сероконверсии	6,4	5,3
В/Брисбен/33/08	Сероконверсия, %	45,0	52,9
	Серопротекция, %	40,0	33,3
	Фактор сероконверсии	2,4	3,5

5. Durando P., Lucidi R., Alicino C. et al. Adjuvants and alternative routes of administration towards the development of the ideal influenza vaccine // *Human vaccines*. – 2011; 7: 29–40.

6. Wutzler P., Hardt R., Knuf M. et al. Targeted vaccine selection in influenza vaccination // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2013; 110 (47): 793–8.

7. Зверков И.В., Ерофеева М.К., Максакова В.Л. и др. Разработка и внедрение в практику здравоохранения РФ новой отечественной расщепленной виросомальной вакцины против гриппа // *Лечащий врач*. – 2008; 9: 68–70.

8. Погарская И.В., Контаров Н.А., Балаев Н.В. и др. Исследование изменения структуры гемагглютинаина вируса гриппа (HA) при взаимодействии с липосомами флуоресцентным методом // *Биомед. химия*. – 2011; 58 (2): 237–40.

9. De Bruijn I., Nauta J., Gerez L. et al. The virosomal influenza vaccine Invivac: immunogenicity and tolerability compared to an adjuvanted influenza vaccine (Fluad) in elderly subjects // *Vaccine*. – 2006; 24: 6629–31.

10. Herzog C., Metcalfe I., Schaad U. Virosome influenza vaccine in children // *Vaccine*. – 2002; 20: 24–8.

11. Huckriede A., Bungener L., Stegmann T. et al. The virosome concept for influenza vaccines // *Vaccine*. – 2005; 23: 26–38.

12. Никитюк Н.Ф., Горбунов М.А., Икоев В.Н. и др. Основные подходы к организации и проведению клинических исследований вакцинных препаратов // *Мед. альманах*. – 2012; 3 (22): 51–4.

13. МУ 3.3.2.1758-03 «Методы определения показателей качества иммунобиологических препаратов для профилактики и диагностики гриппа».

14. Nehme N. et al. Десять лет использования трехвалентной Сплит-вакцины против гриппа Флюарикс // *Clin. Drug. Investigation*. – 2002 22 (11): 751–69.

THE CLINICAL SAFETY AND IMMUNOLOGICAL EFFICACY OF THE RUSSIAN INFLUENZA VIROSOME-FORMULATED VACCINE ULTRIX®

Professor M. Kostinov¹, MD; A. Tarasova², MD

¹I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

²Nizhny Regional Children's Clinical Hospital

The randomized comparative controlled trial investigated the reactogenicity, safety, and immunological efficacy of the new influenza split virosome-formulated inactivated vaccine Ultrix® (OOO Fort, Russia) in healthy children aged 6–18 years in different epidemiological seasons (2007–2008 and 2010).

Key words: influenza, vaccination, children.

ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО КАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА ВО II ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Ю. Винник¹, заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор,
А. Егорова¹, доктор медицинских наук, профессор,
Е. Серова¹, кандидат медицинских наук,
А. Струзик¹,
С. Миллер², кандидат медицинских наук,
С. Мухин², кандидат медицинских наук,
Л. Чхаидзе³,
О. Грачева²

¹Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

²Красноярская межрайонная клиническая больница №7

³Родильный дом №2, Красноярск

E-mail: ekaterina_s_07@mail.ru

Беременные – одна из самых уязвимых групп хирургических больных. В развитых странах экстрагенитальная патология занимает 1-е место в структуре материнской смертности. Приведено клиническое наблюдение: больной выполнена холецистэктомия из мини-доступа по поводу острого обтурационного флегмонозного калькулезного холецистита в срок беременности 24 нед; беременность после операции не осложнилась, роды произошли в срок.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, острый калькулезный холецистит, беременность.

Беременные – одна из самых уязвимых групп хирургических больных [1, 2, 4]. В развитых странах экстрагенитальная патология занимает 1-е место в структуре материнской смертности. Согласно данным эпидемиологических исследований, 3–6% беременных страдают желчнокаменной болезнью [5] и примерно 0,05–0,10% из них госпитализируются в хирургические отделения по поводу острого калькулезного холецистита [3, 6].

Приводим клиническое наблюдение.

Больная Р., 32 лет, 23.08.13 поступила в 1-е хирургическое отделение Красноярской межрайонной клинической больницы №7, куда была доставлена бригадой скорой медицинской помощи после консультации врача-акушера-гинеколога Перинатального центра и исключения угрозы преждевременных родов в 23–24 нед беременности. При первичном осмотре больная предъявляла жалобы на постоянные колющие боли в правой подреберной области, тошноту, многократную рвоту с примесью желчи, не приносящую облегчения, сухость во рту, слабость. С момента появления жалоб прошло 4 ч. Больная отмечала четкую связь острого начала заболевания с погрешностью в диете (прием жирной пищи). Подобных состояний ранее не было, при УЗИ конкрементов в желчном пузыре (ЖП) не обнаружено.

Тяжесть состояния больной была расценена как средняя. Температура тела – 36,5°C. Гемодинамические показатели – в пределах нормы: частота сердечных сокращений – 82 в минуту, АД – 120/75 мм рт. ст. Периферических отеков и дизурических явлений не было. Язык сухой, обложен бело-желтым налетом у корня. При поверхностной пальпации живота отмечались локальное мышечное напряжение и болезненность в эпигастальной и правой подреберной областях. Дно ЖП не пальпировалось. Перитонеальных симптомов не было. При пальпации беременной матки болезненность отсутствовала, гипертонуса стенок матки не определялось.

При поступлении отмечался умеренный лейкоцитоз ($9,2 \cdot 10^9/\text{л}$) без сдвига лейкоцитарной формулы влево. Уровень общего белка, мочевины, креатинина, билирубина, амилазы, диастазы, трансаминаз (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза) – в пределах нормы. Обращал на себя внимание повышенный уровень фибриногена (5,2–5,5 г/л) на фоне нормальных значений маркеров системы гемостаза (протромбиновый индекс, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, растворимые фибрин-мономерные комплексы). В день поступления выполнено УЗИ органов брюшной полости и почек, при котором впервые были обнаружены конкременты в просвете ЖП размером от 4 до 6 мм. При этом ЖП не был увеличен, однако наблюдались признаки выраженного воспалительного процесса в его стенке: утолщение до 5 мм и слоистость. Изменений во внутри- и внепеченочных протоках, поджелудочной железе, а также в других органах брюшной полости и почках при УЗИ выявлено не было. УЗИ матки и плода в I и II триместрах выполнено в срок; патологии не обнаружено. От проведения эзофагогастроудоденоскопии больная отказалась.

Была назначена стандартная консервативная терапия; внутривенные инфузии миотропных спазмолитических препаратов (папаверина гидрохлорид) на физиологическом растворе, кристаллоидные растворы. Антибактериальную терапию в предоперационном периоде не проводили в связи с отсутствием лихорадки и лейкоцитоза. На фоне терапии отмечена положительная динамика состояния. Уже на старте лечения удалось практически полностью купировать болевой и диспепсический синдромы. Однако приступы болей в правом подреберье, провоцируемые приемом пищи, периодически появлялись вновь, хотя и довольно эффективно купировались спазмолитическими средствами. 28.08.13 вечером у больной появились субфебрильная температура тела и лейкоцитоз ($12,0 \cdot 10^9/\text{л}$) без сдвига лейкоцитарной формулы влево. 29.08.13 утром очередной приступ болей купировать не удалось, отмечены повышение температуры тела до 38,0°C и появление нечетких перитонеальных симптомов в правой подреберной области. Был созван консилиум и принято решение о необходимости срочной холецистэктомии в присутствии акушера-гинеколога Акушерского реанимационно-консультативного центра.

29.08.13 под спинномозговой анестезией из мини-доступа в правом подреберье с помощью набора инструментов мини-ассистент выполнена холеци-

стэктомия «от шейки». На операции: ЖП увеличен, флегмонозно изменен с умеренным инфильтратом в области шейки с переходом на гепатодуоденальную связку. При интраоперационной пункции ЖП получено 80 мл темной желчи с гноем. При вскрытии ЖП в просвете — одиночный конкремент диаметром 6 мм, обтурирующий шейку. Течение послеоперационного периода гладкое. С 29.08.13 по 31.08.13 больная находилась в отделении реанимации и интенсивной терапии, после чего переведена в 1-е хирургическое отделение. В послеоперационном периоде продолжала получать спазмолитические препараты, инфузионную терапию, а также антибиотик (цефсон) и профилактическую дозу клексана. Швы сняты на 7-е сутки. 08.09.13 больная выписана в удовлетворительном состоянии под амбулаторное наблюдение хирурга и акушера-гинеколога.

05.12.13 — срочные роды (2-е) в 38–39 нед, через естественные родовые пути. Родилась здоровая девочка, масса тела — 3430 г, длина тела — 54 см, 8/9 баллов по шкале Апгар. Течение родов без особенностей, общая продолжительность — 5 ч 25 мин. После родов осложнений со стороны печени и желчевыводящих путей не выявлено. В настоящее время больная чувствует себя удовлетворительно, соблюдает диету. Появление болей в верхних отделах живота после выписки не отмечала.

При анализе данного случая обращает на себя внимание некоторое несоответствие интраоперационной находки, течения заболевания и результатов лабораторно-инструментального обследования. На протяжении всего периода до операции наблюдался умеренный (до $10 \cdot 10^9$ /л) лейкоцитоз без сдвига лейкоцитарной формулы влево, отсутствовала лихорадка, субфебрильная температура появилась только вечером накануне операции. Это может объясняться некоторой физиологической иммуносупрессией, присущей всем беременным. О деструктивном процессе в стенке ЖП свидетельствовали лишь данные УЗИ и повышение уровня острофазного белка фибриногена. Отсутствие антибактериальной терапии в предоперационном периоде можно объяснить отсутствием объективных признаков выраженного воспалительного процесса бактериальной этиологии и, несомненно, наличием беременности. Ведь любое решение об отклонении от стандартов оказания медицинской помощи беременным должно приниматься на консилиуме и быть подкреплено объективными данными. К слову, антибактериальная терапия, согласно рекомендациям Министерства здравоохранения Красноярского края, в данном случае показана не была.

По нашему мнению, у беременных, госпитализированных в связи с острым калькулезным холециститом, для большей объективности должны применяться дополнительные методы обследования: определение уровня в крови острофазных белков и специфических антимикробных пептидов. Эти методы обладают наибольшей чувствительностью, способны помочь объективно оценить выраженность воспалительного процесса и доказать его бактериальную этиологию. На основании полученных данных может быть своевременно назначена адекватная антибактериальная терапия и объективизирована формулировка показаний к оперативному лечению, что, несомненно, поможет врачам в лечении беременных с острым калькулезным холециститом.

Литература

1. Кондратина Т.Г. Белки острой фазы воспаления и маркеры эндотоксемии, их прогностическая значимость в гинекологической практике // Рос. вестн. акушера-гинекол. — 2009; 3: 26–30.
2. Винник Ю.С., Серова Е.В., Андреев Р.И. и др. Консервативное и оперативное лечение желчнокаменной болезни // Фундаментальн. исслед. — 2013; 9: 954–8.
3. Кох Л.И., Степанов И.А. Острый живот в акушерстве. Метод. пособие / Томск: Лаборатория оперативной полиграфии СГМУ, 2002; 39 с.
4. Егорова А.Т., Маисеенко Д.А., Киселева Е.Ю. и др. Сравнительный анализ течения заболеваний панкреатобилиарной системы у беременных // Науч. ведомости Белгородского государственного университета. — 2013; 25 (168): 25–32.
5. Ko C. Biliary sludge and acute pancreatitis during pregnancy // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. — 2006; 3 (1): 53–7.
6. Liu B., Beral V., Balkwill A. Childbearing, breastfeeding, other reproductive factors and the subsequent risk of hospitalization for gallbladder disease // Int. J. Epidemiol. — 2009; 38: 279–85.

SURGICAL TREATMENT OF ACUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS IN II TRIMESTER OF PREGNANCY. CLINICAL OBSERVATIONS

Professor Yu. Vinnik¹, MD; Professor A. Egorova¹, MD; E. Serova¹, Candidate of Medical Sciences; A. Struzik¹, S. Miller²; Candidate of Medical Sciences; S. Mukhin², Candidate of Medical Sciences; L. Chkhaidze³; O. Gracheva²
¹Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky
²Krasnoyarsk Interdistrict Hospital №7
³Maternity Hospital №2, Krasnoyarsk

Pregnant — one of the most vulnerable groups in the structure of surgical patients. In developed countries, extragenital pathology ranks first in the causes of maternal mortality. According to epidemiological studies 3-6% of pregnant women suffer from cholelithiasis. Approximately 0,05-0,1% of pregnant women hospitalized in surgical departments with acute calculous cholecystitis. Under our supervision was sick, which was performed cholecystectomy of «mini-access» for acute obstructive purulent calculous cholecystitis in 24 weeks gestation with uncomplicated pregnancy after surgery and birth of a child in appointed time.

Key words: cholelithiasis, acute calculous cholecystitis, pregnancy.

ВТОРИЧНАЯ ПОЧЕЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У РЕБЕНКА С СИНДРОМОМ ЭЛЕРСА–ДАНЛО

Л. Пушко¹, кандидат медицинских наук,
Д. Овсянников^{1, 2}, доктор медицинских наук,
М. Кантемирова^{1, 2}, кандидат медицинских наук,
Т. Илларионова¹, кандидат медицинских наук,
Д. Кочанова¹, Е. Лютая¹, А. Дынников¹,
О. Алексеева¹, кандидат медицинских наук,
И. Колтунов^{1, 2}, доктор медицинских наук,
¹Российский университет дружбы народов, Москва
²Морозовская детская городская клиническая больница
Департамента здравоохранения, Москва
E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com

Представлено наблюдение развития вторичной ренальной артериальной гипертензии у 15-летней девочки с аутосомно-доминантным синдромом Элерса–Данло – распространенным наследственным заболеванием соединительной ткани. Приводятся трудности диагностики и терапии заболевания.

Ключевые слова: синдром Элерса–Данло, вторичная артериальная гипертензия, почки, дети.

Синдром Элерса–Данло (синонимы: синдром Черногубова, несовершенный десмогенез, эластическая фибродисплазия) – группа наследственных, в основном – аутосомно-доминантных заболеваний соединительной ткани, характеризующихся большим фенотипическим разнообразием, обусловленным генетической гетерогенностью. Отличительными признаками синдрома являются гипермобильность суставов, чрезмерная растяжимость кожи, плохое заживление ран с образованием атрофических (келоидных) рубцов, повышенная ломкость кровеносных сосудов. В основе всех этих аномалий лежит уменьшение количества фибриллярного коллагена. Частота синдрома Элерса–Данло варьирует по разным данным от 1:5000 до 1:560 000. Некоторые авторы считают, что он – самое распространенное наследственное заболевание соединительной ткани [1, 2]. Поражение внутренних органов происходит только при некоторых типах синдрома.

Известно, что разные варианты дисплазии соединительной ткани (ДСТ) часто сочетаются с патологией почек [3, 4]. Приблизительно у каждого 3-го пациента с проявлениями ДСТ наблюдаются симптомы, характерные для поражения мочевыделительной системы: частое мочеиспускание; чувство неполного опорожнения мочевого пузыря; никтурия; энурез; симптомы дизметаболической нефропатии; при углубленном обследовании выявляются поликистоз, дивертикулез мочевого пузыря, нефроптоз, атопия чашечно-лоханочной системы, удвоение почки и (или) мочевыводящих путей, ортостатическая протеинурия [4]. По данным В.Г. Арсентьева (2012), у детей с ДСТ высока частота нефроптоза (6,3%), пиелоктазий (5%), удвоения почек (5%) и других аномалий [5]. У большинства детей с вро-

жденными пороками развития органов мочевой системы на фоне ДСТ выявляется ее среднетяжелая/тяжелая степень, сочетающаяся с рефлюкс-нефропатией, артериальной гипертензией (АГ) (93,3%) и гидронефротической трансформацией почки (74,3%). Установлено достоверное влияние среднетяжелой/тяжелой недифференцированной ДСТ при врожденных пороках развития органов мочевой системы на формирование нефросклероза, нарушение парциальных функций почек, гиперпродукцию ренина, альдостерона и цитокинов, учащение рецидивов вторичного пиелонефрита и АГ [6]. Известно, что альдостерон непосредственно обуславливает активацию медиаторов ремоделирования почечной ткани, в частности ингибитора активатора плазминогена 1-го типа и трансформирующего фактора роста- β , одновременно снижая продукцию оксида азота, что провоцирует нарастающие ишемию и фиброз почечной ткани [7]. При синдроме Элерса–Данло встречается также дистальный почечный канальцевый ацидоз [8]. Вместе с тем, по мнению Т.И. Кадуриной (2000), поражения мочевыделительной системы, как и других внутренних органов, включая сердечно-сосудистую систему (пролабирование створок клапанов, дилатация аорты и легочной артерии), неспецифичны для синдрома Элерса–Данло и мало чем отличаются от изменений при других коллагенопатиях [1].

Приводим наблюдение ребенка с аутосомно-доминантным синдромом Элерса–Данло и ренальной АГ.

Пациентка И., 15 лет, поступила в кардиоревматологическое отделение Морозовской детской городской клинической больницы (МДГКБ) с жалобами на головные боли на фоне АД до 150–160/100 мм рт. ст., которое периодически повышалось до 220/140 мм рт. ст., на боли в поясничной области и нарушения ритма мочеиспускания. Из анамнеза известно, что ребенок – от 1-й беременности, протекавшей с токсикозом в I триместре. Роды самостоятельные, со стимуляцией на 41-й неделе. При рождении масса тела – 3200 г, рост – 52 см. Раннее физическое и психомоторное развитие. Перенесенные заболевания: ветряная оспа. Семейный анамнез отягощен: мать и младшие братья (8 и 12 лет) страдают синдромом Элерса–Данло. С 2005 г. у девочки отмечались эпизодическая дизурия, макрогематурия, повышение температуры тела до 38–39°C. В августе 2006 г. пациентка находилась на стационарном лечении с диагнозом вторичного пиелонефрита; отмечены нефроптоз и прилоханочная обструкция справа, дисэмбриогенез почек, оксалурия, гиперрефлекторный мочевой пузырь. С этого времени наблюдается непрерывнорецидивирующее течение хронического пиелонефрита, появились жалобы на головные боли, головокружения. Ежегодно девочка госпитализировалась в связи с пиелонефритом, проводились антибактериальная терапия, инстилляции мочевого пузыря, физиотерапия. В связи с частыми обострениями пиелонефрита в ноябре 2008 г. выполнена лапароскопическая нефрэктомия справа, в последующем отмечена 2-летняя ремиссия пиелонефрита. С мая 2010 г. регистрируются эпизоды повышения АД до 150/100 мм рт. ст., сопровождающиеся головокружениями и головными болями. Девочка получала гипотензивную терапию (капотен, арифон ретард), сосудистую и ноотропную седативную терапию (циннаризин, фенибут) – без выраженного эффекта. По данным урографии и УЗИ почек повторно диагности-

рован нефроптоз справа, в связи с чем в мае 2011 г. выполнена ренфроексия по Лопаткину, с последующим продолжением гипотензивной терапии, на фоне которой сохранялся кризовый вариант течения АГ (АД — 180/100 мм рт. ст.). В январе 2012 г. был исключен эндокринный генез АГ.

В связи с длительно сохраняющейся высокой АГ (АД — 180/120 мм рт. ст.) на фоне гипотензивной терапии пациентка 19.08.12 была госпитализирована в кардиоревматологическое отделение МДГКБ в тяжелом состоянии. В отделении диагностировано обострение хронического пиелонефрита, цистита, проявившееся болями в поясничной области, большие — слева, положительным симптомом поколачивания с обеих сторон, субфебрилитетом, изменениями в анализах мочи в виде протеинурии, лейкоцитурии, эритроцитурии (анализ мочи по Нечипоренко: л. — 7250/мл, э. — 250 000/мл). Проведено обследование.

Анализ мочи на бактериурию: результат отрицательный; биохимический анализ крови патологии не выявил.

ЭКГ: частота сердечных сокращений (ЧСС) — 94–81 в минуту; синусовая аритмия; дисфункция синусового узла; вертикальное положение электрической оси сердца.

ЭхоКГ. Митральный клапан: гемодинамически незначимый пролапс створок, регургитации нет; трикуспидальный клапан: створки, гемодинамика не изменены, струя регургитации протяженностью до свода предсердия — II степени; левый желудочек (ЛЖ): конечный систолический размер — 24 мм, конечный диастолический размер — 42 мм, фракция выброса — 74%. Створки остальных клапанов тонкие, подвижные. Перегородки интактны. Перикард без особенностей. Конечный диастолический размер ЛЖ близок к нижней границе нормы. Заключение: гемодинамически незначимый пролапс створок митрального клапана, трикуспидальная регургитация II степени; полости сердца не расширены, стенки не утолщены, перегородки интактны, крупные сосуды не изменены, функциональные параметры сердца в норме; глобальная и локальная систолические функции ЛЖ удовлетворительные; легочной гипертензии нет.

Суточное мониторирование АД (СМАД). Переносимость мониторирования удовлетворительная. Днем не спала. Ночной сон прерывистый. Жалоб нет. По данным СМАД выявлена АГ на протяжении суток (индекс времени — ИВ — систолического АД (САД): день/ночь — 69/92%; ИВ диастолического АД (ДАД): день/ночь — 94/100%). Суточный профиль АД нарушен — недостаточная степень ночного снижения АД (суточный индекс САД/ДАД — 4/8%). Максимальный подъем АД зарегистрирован в 22.30 до 156/90 мм рт. ст. при ЧСС 63 в минуту, не сопровождался жалобами, не связан с нагрузками (согласно дневнику, спала). Периодически в течение суток отмечала головокружение, боль и покалывание в области сердца.

УЗИ почек и мочевого пузыря: левая почка — 107×33×40 мм, правая — 110×46×45 мм (норма — 101–104 мм). Толщина паренхимы: справа — 15–17 мм, слева — 17–18 мм. Подвижность: правой почки — 1,5 см, левой — 1 см, что составляет <1% роста ребенка. В просвете мочевого пузыря определяется большое количество эхогенной взвеси.

Уретроцистоскопия: картина невыраженного катарально-гранулярного цистита.

Статическая нефросцинтиграфия (см. рисунок): левая почка на обычном месте, уменьшена в размерах, деформирована; контуры неровные; распределение препарата неравномерное; правая почка на обычном месте, правильной формы; контуры ровные; распределение препарата неравномерное, с небольшим снижением в проекции собирательной системы. Заключение: признаки склеротических изменений левой почки, общее количество функционирующей паренхимы умеренно снижено.

Таким образом, по данным ЭКГ, ЭхоКГ, результатам СМАД и уронефрологического обследования был уточнен характер изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, являющихся поздними проявлениями синдрома Элерса—Данло: недостаточность трикуспидального клапана II степени; пролапс митрального клапана I степени; дисфункция синусового узла; вторичная тяжелая ренальная АГ на фоне двустороннего очагового нефросклероза со снижением объема функционирующей паренхимы слева.

На фоне терапии (антибиотики, уросептики, антагонисты альдостерона, блокаторы кальциевых каналов, блокаторы рецепторов ангиотензина-II) состояние девочки улучшилось, отмечена стабилизация АД, нормализовалась температуры тела; по результатам анализов мочи достигнута неполная лабораторная ремиссия; девочка выписана домой под наблюдение нефролога.

Данное наблюдение синдрома Элерса—Данло у девочки подросткового возраста иллюстрирует выраженные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы и необратимое поражение почек (вторично сморщенная почка), осложненное вторичной АГ. Несмотря на редкость патологии и полиморфизм клинических проявлений, данная нозология актуальна для врачей многих специальностей.



Статическая нефросцинтиграфия (объяснение в тексте)

Литература

1. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация) / СПб: Невский Диалект, 2000; 271.
2. Steinmann B., Royce P., Superti-Furga A. The Ehlers-Danlos syndrome. Royce PM, Steinmann B, eds. Connective Tissue and its Heritable Disorders: Molecular Genetic and Medical Aspects / New York: Wiley-Liss Inc., 1993; 351–407.
3. Шилиев Р.Р., Шальнова С.Н. Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых // Вопр. соврем. педиатрии. – 2003; 2 (5): 61–7.
4. Sorokin V., Johnson V., Rogovski N. et al. Obstetric and gynecologic dysfunction in the Ehlers–Danlos syndrome // J. Reprod. Med. – 1994; 39 (4): 281–4.
5. Арсентьев В.Г. Дисплазии соединительной ткани как конституциональная основа полиорганных нарушений у детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб, 2012; 42.
6. Мамбетова А.М. Особенности механизмов прогрессирования заболеваний почек врожденного и приобретенного характера на фоне дисплазии соединительной ткани у детей / СПб, 2012; 42.
7. Шабалов Н.П., Шабалова Н.Н. Современное состояние проблемы дисплазий соединительной ткани и значение данной патологии для клинической практики педиатра // Педиатрия. – 2013; 92 (4): 6–13.
8. Баум Т. Тубулопатии. Детская нефрология. Под ред. Н. Сигела / М.: Практика, 2006; 226–41.

SECONDARY RENAL HYPERTENSION IN CHILD WITH EHLERS-DANLOS SYNDROME: CASE STUDY

L. Pushko¹, Candidate of Medical Sciences; **D. Ovsyannikov**^{1,2}; **M. Kantemirova**^{1,2}, Candidate of Medical Sciences; **T. Ilarionova**¹, Candidate of Medical Sciences; **D. Kochanova**¹; **E. Lyutaya**¹; **A. Dynnikov**¹; **O. Alekseyeva**¹, Candidate of Medical Sciences; **I. Koltunov**^{1,2}, MD

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

²Morozovskaya Children's City clinical Hospital, Moscow

This article presents the observation of secondary renal hypertension in 15-year-old girl with autosomal recessive Ehlers–Danlos syndrome – common hereditary disorder of connective tissue. Difficulties in the diagnosis and treatment of the disease are provided.

Key words: Ehlers–Danlos syndrome, secondary hypertension, kidney, children.

СОДЕРЖАНИЕ ОСТЕОПРОТЕГЕРИНА И АДИПОКИНОВ ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ У ЖЕНЩИН

Н. Вербовая, доктор медицинских наук, профессор,
И. Капралова,

А. Вербовой, доктор медицинских наук, профессор
Самарский государственный медицинский университет
E-mail: andreyy.verbovoy@rambler.ru

У больных гипотиреозом изучено содержание остеопротегерина, резистина, лептина, адипонектина; выявлена атерогенная дислипидемия на фоне усиления инсулинорезистентности и компенсаторного повышения уровня инсулина. У пациенток с гипофункцией щитовидной железы повышены концентрации лептина, резистина, остеопротегерина и снижена концентрация адипонектина. Выявленные корреляции уровней лептина и адипонектина с показателями жирового обмена позволили авторам предположить, что определенную роль в развитии дислипидемии при гипотиреозе играют лептин и адипонектин.

Ключевые слова: резистин, адипонектин, лептин, остеопротегерин, гипотиреоз, жировой обмен, атеросклероз.

Одно из наиболее часто встречающихся эндокринных заболеваний – первичный гипотиреоз [1]. Его распространенность зависит от пола и возраста и составляет, по данным разных исследователей, от 0,1 до 10% в популяции [2]. Важное значение дефицита тиреоидных гормонов в первую очередь определяется их влиянием на сердечно-сосудистую систему и липидный спектр, что проявляется более быстрым развитием и прогрессированием атеросклероза [3]. Представления о факторах риска развития атеросклероза в настоящее время пересматриваются, происходит поиск новых маркеров атеросклеротического процесса. Обсуждается роль остеопротегерина в развитии атеросклероза [4]. Изначально он считался ингибитором резорбции кости, но в дальнейшем было установлена его роль в регуляции сосудистого тонуса [5].

Изучена взаимосвязь остеопротегерина, резистина, адипонектина, лептина, гормонально-метаболических показателей у больных гипотиреозом. Обследованы 93 женщины с гипотиреозом. Медиана возраста обследованных – 58,0 [53,0–63,0] года. Контролем служили данные обследования 10 женщин, медиана возраста которых составила 21,0 [20,0–22,0] года. Молодой возраст лиц контрольной группы объясняется необходимостью исключить атеросклероз. О компенсации гипотиреоза судили по концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного T_4 ($T_{4\text{св}}$). У лиц с гипотиреозом медиана ТТГ составила 1,58 [3,58–5,75] мМЕ/л, $T_{4\text{св}}$ – 13,43 [11,48–15,53] пмоль/л. Изучались антропометрические параметры. О наличии ожирения судили по индексу массы тела (ИМТ). Тип ожирения оценивали по соотношению окружность талии – ОТ/окружность бедер – ОБ (в норме для женщин этот пока-

затель не превышает 0,8), состояние углеводного обмена – по гликемии плазмы венозной крови натощак, определенной глюкозооксидантным методом на биохимическом анализаторе Screen Master Plus (Швейцария); уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) определяли методом иммуноферментного анализа на аппарате Architect (Abbot, США), инсулинорезистентность (ИР) – по показателю НОМА:

$$\text{НОМА} = \text{гликемия натощак} \cdot \text{ИРИ} / 22,5.$$

С помощью полуавтоматического анализатора Screen Master Plus (Швейцария) устанавливали содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС) липопротеидов низкой и высокой плотности (соответственно ЛПНП и ЛПВП); рассчитывали коэффициент атерогенности (КА).

Уровни лептина, резистина, адипонектина и остеопротегерина исследовали на микропланшетном ридере Expert plus Asys (Австрия). Комплекс интима-медиа (КИМ) измеряли на ультразвуковом аппарате Logiq 7 (США). Статистический анализ проводили с использованием программы Biostatistica, математический анализ полученных данных – с использованием непараметрических критериев. Достоверность различий между группами оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Для корреляционного анализа использовали критерий Спирмена. Данные представлены в виде Me [25, 75] (Me – медиана; 25,75 – 1-й и 3-й квартили). За критический уровень значимости при проверке нулевой гипотезы принимали $\leq 0,05$.

В табл. 1 представлены результаты антропометрического обследования больных.

Как видно из табл. 1, распределение жировой ткани у женщин с гипотиреозом происходит по андроидному типу.

Результаты исследования углеводного обмена приведены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что уровень глюкозы достоверно превышал контрольный параметр ($p < 0,001$), но не выходил за границы нормального диапазона. На фоне значимо повышенной ИР ($p < 0,001$) компенсаторно повышено содержание ИРИ.

Анализ результатов исследования липидного профиля (табл. 3) у женщин с гипотиреозом свидетельствует об атерогенной направленности изменений. Это подтверждает достоверное ($p < 0,001$) повышение содержания ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, увеличение КА и снижение ($p < 0,001$) содержания ХС ЛПВП.

У пациентов с гипотиреозом нами выявлено существенное ($p < 0,001$) повышение уровня лептина, резистина и снижение – адипонектина (табл. 4) в сравнении с таковыми в контроле.

Приведенные результаты не совпадают с данными Н.А. Петуниной, Н.Э. Альтшулер (2013), которые установили,

Таблица 1

Антропометрические параметры пациенток с гипотиреозом и женщин контрольной группы

Показатель	Контрольная группа; n=10	Больные гипотиреозом; n=93
ИМТ, кг/м ²	20,28 [19,26–21,49]	27,01 [24,12–31,18]
ОТ, см	69,00 [65,5–73,5]	86,00 [78,0–96,5]
ОБ, см	93,00 [90,0–97,0]	105,0 [97,0–110,5]
ОТ/ОБ	0,73 [0,71–0,76]	0,83 [0,79–0,87]
<i>Примечание.</i> ИМТ – индекс массы тела; здесь и в табл. 2–4: различия между группами по всем параметрам достоверны при $p < 0,001$.		

Таблица 2

Показатели углеводного обмена у пациенток с гипотиреозом и женщин контрольной группы

Показатель	Контрольная группа; n=10	Больные гипотиреозом; n=93
Глюкоза, ммоль/л	4,60 [4,10–5,00]	5,22 [4,60–5,64]
Инсулин, ммоль/л	6,90 [6,18–10,03]	9,30 [7,10–13,63]
НОМА	1,48 [1,17–2,19]	2,00 [1,49–2,96]

Таблица 3

Показатели жирового обмена у пациенток с гипотиреозом и женщин контрольной группы

Уровень	Контрольная группа; n=10	Больные гипотиреозом; n=93
ОХС, ммоль/л	4,84 [4,64–5,24]	5,77 [5,04–6,62]
ТГ, ммоль/л	1,19 [1,10–1,32]	1,66 [1,35–2,00]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,11 [1,09–1,19]	1,06 [0,96–1,11]
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,19 [2,96–3,50]	3,91 [3,31–4,81]
КА	3,38 [3,02–3,82]	4,36 [3,58–5,77]

Таблица 4

Содержание лептина, резистина, адипонектина у пациенток с гипотиреозом и женщин контрольной группы

Уровень	Контрольная группа; n=10	Больные гипотиреозом; n=93
Лептин, нг/мл	9,92 [7,46–10,55]	28,2 [18,9–37,6]
Резистин, нг/мл	7,90 [5,65–8,90]	9,78 [7,94–12,11]
Адипонектин, мкг/мл	15,42 [11,30–9,80]	10,0 [7,75–11,8]

что при субклиническом гипотиреозе у женщин содержание лептина и резистина не отличается от такового у здоровых добровольцев аналогичного возраста и с аналогичным ИМТ, а концентрация адипонектина даже выше. Это несоответствие, на наш взгляд, можно объяснить разной выраженностью гипотиреоза и тем, что в нашем исследовании лица контрольной группы были моложе.

Нами у женщин с гипотиреозом установлены положительные корреляции уровня лептина с уровнем ОХС ($r=0,230$; $p=0,035$), ТГ ($r=0,217$; $p=0,047$), ХС ЛПНП ($r=0,219$; $p=0,046$), КА ($r=0,278$; $p=0,01$) и отрицательная корреляция – с уровнем ХС ЛПВП ($r=0,383$; $p=0,006$).

Содержание адипонектина у обследованных больных отрицательно коррелировало с содержанием ОХС ($r=-0,624$; $p=0,001$), ТГ ($r=-0,375$; $p=0,004$), ХС ЛПНП ($r=-0,642$; $p=0,001$), КА ($r=-0,603$; $p=0,001$), а положительная взаимосвязь выявлена у этого адипокина с уровнем ХС ЛПВП ($r=0,476$; $p=0,001$). Адипонектин оказывает противовоспалительное, антиатерогенное действие [6]. Снижение его содержания у пациентов с гипотиреозом, по-видимому, и сопровождается развитием атерогенных изменений в липидном спектре.

Одна из возможных причин развития атерогенной дислипидемии при гипотиреозе – повышение уровня лептина у этой категории больных.

Толщина КИМ у женщин с гипотиреозом $0,86 [0,75–1,0]$ мм достоверно ($p<0,001$) превышала контрольный параметр $0,5 [0,4–1,0]$ мм. Определенное значение для развития атеросклероза при гипотиреозе имеет и ИР, что подтверждает выявленная нами у обследованных больных положительная корреляция НОМА и КИМ ($r=0,476$; $p=0,012$).

У женщин с гипотиреозом выявлена положительная корреляция уровня резистина с уровнем ХС ЛПВП ($r=0,383$; $p=0,006$) и отрицательная – с КА ($r=-0,297$; $p=0,036$), что не совпадает с данными литературы. При субклиническом гипотиреозе содержание резистина практически не отличается от контрольной величины [3]. Авторами выявлена положительная корреляция уровня резистина с уровнем ХС ЛПНП и КА. М. Meloni и соавт. (2012) также отмечают роль резистина в повышении ХС ЛПНП и развитии атеросклероза. Резистин рассматривается как соединительное звено между воспалительным процессом и атеросклерозом [7]. При этом в других работах [8] не выявлено зависимости между уровнем резистина и показателями липидного обмена.

Содержание остеопротегерина у обследованных с гипотиреозом – $2,85 [1,92–4,05]$ нмоль/л – было достоверно выше, чем в контроле – $2,29 [1,32–2,69]$ нмоль/л. Выявлены положительная корреляция уровня остеопротегерина и ХС ЛПВП ($r=0,254$; $p=0,019$) и отрицательная – с уровнями ОХС ($r=-0,216$; $p=0,048$), ТГ ($r=-0,232$; $p=0,034$), ХС ЛПНП ($r=-0,215$; $p=0,049$) и с КА ($r=-0,270$; $p=0,013$).

При обследовании больных сахарным диабетом типа 2 (СД2) нами были установлены положительные корреляции уровня остеопротегерина с уровнем ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, толщиной КИМ и отрицательная – с уровнем ХС ЛПВП [9]. В другой работе также приводятся данные о положительной взаимосвязи этого цитокина с ХС ЛПНП у женщин с СД2 на фоне ожирения I степени [4].

По-видимому, у больных гипотиреозом остеопротегерин не может рассматриваться в качестве маркера атеросклероза.

Таким образом, в процессе исследования установлено следующее:

- у женщин с гипотиреозом повышены ИР и компенсаторная гиперинсулинемия;
- гипотиреоз сопровождается развитием атерогенной дислипидемии, что проявляется повышением уровней ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, снижением уровня ХС ЛПВП и повышением КА;
- при гипотиреозе у женщин повышена концентрация лептина, резистина и снижена – адипонектина; изменение содержания этих адипокинов играет определенную роль в развитии атерогенной дислипидемии.

Литература

1. Моргунова Т.Б., Мануилова Ю.А., Фадеев В.В. Медико-социальные аспекты заместительной терапии гипотиреоза: факторы, влияющие на качество компенсации // Клини. и эксперим. тиреоидол. – 2007; 3 (3): 12–24.
2. Vanderpump M., Tumbredg W., French J. et al. The incidence of thyroid disorders in the community a twenty year follow – up of the Wickham survey // Clin. Endocrinol. – 1995; 3 (1): 55–68.
3. Петунина Н.А., Альтшулер Н.Э. Сравнительный анализ уровней адипонектина, лептина, резистина, показателей липидного обмена и инсулинорезистентности при субклиническом гипотиреозе в зависимости от наличия/отсутствия заместительной терапии левотироксином // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. – 2013; 2: 27–31.
4. Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А., Капишиников А. В. и др. Витамин Д3, остеопротегерин и другие гормонально-метаболические показатели у женщин с сахарным диабетом 2 типа // Ожирение и метаболизм. – 2012; 4: 23–7.
5. Xiang G., Xu L., Zhao L. et al. The relationship between plasma osteoprotegerin and endothelium – dependent arterial dilation in type 2 diabetes // Diabetes. – 2006; 55: 2126–31.
6. Melone M., Wilsie L. Palyha O. et al. Discovery of a new role of human resistin in hepatocyte low-density lipoprotein receptorsuppression mediated in part by protein comertase subtilisin/Kexin type 9 // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012; 59 (19): 1697–705.
7. Guzik T., Mangalat D., Korbut R. Adipocytokines – novel link between inflammation and vascular function? // J. Physiol. Pharmacol. – 2006; 57 (4): 505–28.
8. Farbid M., Ng T., Chan D. et al. Association of adiponectin and resistin with adipose tissue compartments, insulin resistance and dyslipidemia // Diabetes Obes. Metab. – 2005; 7 (4): 406–13.
9. Барабанова Н.А., Вербовой А.Ф., Лебедев П.А. Роль остеопротегерина в развитии атеросклероза у больных с сахарным диабетом 2 типа // Терапевт. – 2014; 1: 9–10.

THE LEVELS OF OSTEOPROTEGERIN AND ADIPOKINES IN WOMEN WITH HYPOTHYROIDISM

Professor N. Verbovaya, MD; I. Kapralova; Professor A. Verbovoy, MD Samara State Medical University

Patients with hypothyroidism were examined for the levels of osteoprotegerin, resistin, leptin, and adiponectin and found to have atherogenic dyslipidemia in the presence of enhanced insulin resistance and compensatorily elevated insulin levels. The concentrations of leptin, resistin, and osteoprotegerin were increased and the level of adiponectin was decreased in the patients with thyroid hypofunction. The found correlations of leptin and adiponectin levels with fat metabolic parameters permitted the authors to suggest that leptin and adiponectin play a certain role in the development of dyslipidemia in hypothyroidism.

Key words: resistin, adiponectin, leptin, osteoprotegerin, hypothyroidism, fat metabolism, atherosclerosis.



XV Всероссийский
научный форум

Мать и Дитя

23–26 сентября
2014

Москва,
МВЦ «Крокус Экспо»,
65–66 км МКАД



Министерство здравоохранения Российской Федерации



ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»

Российское общество акушеров-гинекологов
Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»



XVI Международная специализированная выставка оборудования, лекарственных препаратов по акушерству, гинекологии и неонатологии «Охрана здоровья матери и ребенка – 2014»

www.mediexpo.ru

www.ncagip.ru

www.mother-child.ru

М+Э МЕДИ Экспо



Тел./факс: +7 (495) 721-88-66

E-mail: expo@mediexpo.ru

РАЗРЕШИМЫЕ ТРУДНОСТИ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА И ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ

Т. Казюкова¹, доктор медицинских наук, профессор,
А. Алиева¹, **В. Русакова**², кандидат медицинских наук,
И. Панкратов³, **А. Алев**³

¹РНМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

²Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения, Москва

³Детская городская поликлиника №91 Департамента здравоохранения, Москва

E-mail: legacy_millennium@hotmail.com

К большому разбросу параметров и неоднозначности в интерпретации лабораторных показателей при дефиците железа и железодефицитной анемии у детей раннего возраста, затрудняющим терапевтическое лечение, ведут, по мнению авторов, такие основные ошибки, как необоснованное снижение дозы препаратов железа и сокращение сроков лечения, недостаточная осведомленность о побочных и нежелательных явлениях при выборе ферропрепаратов, отсутствие должного контроля лечения.

Ключевые слова: дети раннего возраста, дефицит железа, железодефицитная анемия, критерии диагностики, выбор ферропрепаратов.

Дефицит железа (ДЖ) и железодефицитная анемия (ЖДА) — наиболее распространенные состояния, обусловленные недостатком одного питательного элемента, хотя железо — 4-й по распространенности элемент на Земле. По данным ВОЗ, примерно у 1,5–2 млрд человек имеется ДЖ, причем почти у половины из них — в форме ЖДА [1]. В группу риска по развитию ЖДА входят дети раннего возраста, подростки, особенно девушки в первые 2–3 года после менархе, беременные и кормящие женщины, спортсмены, вегетарианцы, люди пожилого возраста, что определяет глобальную актуальность данной проблемы [1, 2]. Распространенность ЖДА у детей в нашей стране колеблется от 10,7–15,0% в Москве и Московской области до 20–43% — в Кемеровской области и городах Уральского региона [3–6].

Длительно сохраняющийся недостаток железа отрицательно сказывается на развитии моторных и когнитивных функций, нервной системы, что может привести к серьезным последствиям в дальнейшей жизни [7, 8]. Так, в нескольких крупных экспериментальных исследованиях [9–11] на животных было доказано, что железо незаменимо для нормального развития гиппокампа, что положительно влияет на энергетический обмен нейронов, метаболизм нейромедиаторов, процессы миелинизации, развитие когнитивной сферы, и этим в определенной степени можно объяснить поведенческие и некоторые другие отклонения у младенцев с длительным ДЖ. Не случайно поэтому столь пристальное внимание к проблеме ДЖ и ЖДА, особенно у детей раннего возраста, когда процессы развития нервной системы наиболее интенсивны.

В настоящее время лечение ДЖ и ЖДА не представляет особых трудностей: применение препаратов железа в адекват-

ных дозах гарантирует полное выздоровление. Тем не менее на практике встречаются случаи неэффективности терапии железодефицитных состояний, что может быть связано либо с неправильной трактовкой результатов обследования при установлении диагноза, с сокращением курса ферротерапии и (или) назначением малых доз ферропрепаратов (ФП) либо с низкой приверженностью лечению.

ТРУДНОСТИ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ ВЕРИФИКАЦИИ ДИАГНОЗА ДЖ/ЖДА

Анемия — снижение концентрации гемоглобина (Hb) в единице объема крови ниже средних его значений, установленных для нормальной популяции одного и того же пола и возраста. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, ООН и ЮНЕСКО [1], концентрация Hb < 11,0 г/дл (110 г/л) является нижней целевой границей Hb для детей в возрасте от 4 мес до 4 лет 11 мес 29 дней; при более низком показателе устанавливают диагноз анемии (вне зависимости от ее этиологии).

Для верификации железодефицитного характера анемии следует доказать, что в организме запасы железа понижены, для чего используют ряд тестов, определяющих «железный статус». ДЖ/ЖДА обусловлены дисбалансом между потребностями в железе и его запасами, что сопровождается изменениями лабораторных показателей. Для оценки эритроцитарных параметров используют концентрацию Hb и гематокрит (Ht), число ретикулоцитов и эритроцитов (RBC)*, а также значения эритроцитарных индексов: средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание Hb в эритроците (MCH), среднюю концентрацию Hb в эритроците (MCHC), распределение эритроцитов по объему (RDW); данные показатели определяют на автоанализаторе. Изменения в гемограмме при ДЖ носят гипохромно-микроцитарный характер с определенной последовательностью в зависимости от стадии сидеропении. Наиболее ранним маркером ДЖ является анизоцитоз, затем появляются признаки гипохромии, потом падает MCHC, снижается MCV [12] (табл. 1).

С целью оценки железного статуса рекомендуют определять: железо сыворотки (ЖС), общую железосвязывающую способность (ОЖСС), насыщение трансферрина железом (НТЖ), ферритин сыворотки (ФС), трансферриновый рецептор-1 (ТФР1) [1].

Как указывалось ранее, дети раннего возраста входят в группу риска по развитию анемии, но в последние годы, когда распространенность ДЖ/ЖДА уменьшилась, особенно в развитых странах, стали чаще устанавливать и другие причины анемии: гемолитическая, анемия на фоне инфекции, анемия хронических заболеваний (АХЗ), анемия, связанная с дефицитом других питательных веществ. В результате, по заключению многих исследователей, у детей стало пропорционально больше анемий, не связанных с ДЖ [13–15].

Следует, однако, признать, что до настоящего времени не существует ни одного доступного критерия, который мог бы точно охарактеризовать железный статус организма. Использование значений Hb в качестве маркера запасов железа ограничено из-за отсутствия у него специфичности и чувствительности. Поэтому для верификации ЖДА (или другого вида анемии) концентрация Hb должна быть объединена с какими-то другими показателями статуса железа, причем у детей набор тестов должен быть минимальный, но любой из

*Общее количество эритроцитов не всегда соответствует степени тяжести анемии. Так, при малых формах талассемии, напротив, выявляется эритроцитоз — прим. авт.

них – включать концентрацию Hb (она определяет наличие анемии как таковой). Поэтому для установления диагноза ДЖ/ЖДА к концентрации Hb должны быть добавлены как минимум еще 3 параметра, дающие информацию о дискриминации статуса железа: значения ФС, МСНС, ТфР1.

ФС является высокочувствительным параметром для оценки запасов железа, его измерение легко доступно в клинической практике. Многочисленными исследованиями [16–18] установлено, что падение ФС < 12 мкг/л является диагностическим маркером ДЖ, означающим истощение запасов железа у взрослых, для детей было предложено пороговое значение ФС = 10 мкг/л [19]. Вместе с тем ФС – белок острой фазы реагирования, поэтому его концентрация повышается при инфекции, хроническом воспалении, неоплазиях, в связи с чем для исключения воспаления обязательно требуется одновременное определение С-реактивного белка (СРБ). Совмещая эти 2 показателя (ФС и СРБ), можно почти полностью исключить воспаление, дифференцировать ЖДА от инфекции. Определение концентрации ФС служит надежным скрининг-тестом и является в настоящее время наиболее доступным методом для оценки запасов железа [20].

Более надежными маркерами железного статуса (при отсутствии инфекции, неоплазий или АХЗ), по мнению экспертов ВОЗ [20], служат показатели МСНС и ТфР1 (последний в сыворотке крови определяют как усеченный растворимый фрагмент – рТфР1). Концентрацию МСНС (определение железа в ретикулоцитах) измеряют на автоанализаторе, что широко используется для проведения анализа у детей. Показано, что низкая концентрация МСНС – самый сильный предиктор ДЖ у детей [21–23], в то время как рТфР1 выявляет ДЖ на клеточном уровне, поскольку он сопряжен с клеточными мембранами и участвует в передаче железа внутрь клеток. Его содержание при ДЖ/ЖДА повышается, но лишь после того, как запасы железа полностью исчерпаны [24–26]. Однако определение рТфР1 пока не стало повсеместно используемым доступным методом, а его стандартные значения для детей еще не установлены.

Одним из важных показателей железного статуса является определение концентрации гепсидина (ГП) – основного белка, регулирующего всасывание железа в двенадцатиперстной кишке и его высвобождение из макрофагов в процессе реутилизации. Как показали исследования у взрослых, при ДЖ/ЖДА значения ГП снижаются, что позволяет энтероцитам увеличивать абсорбцию железа, а макрофагам – рекрутировать железо из стареющих эритроцитов; при воспалении его концентрация резко возрастает, приводя к истощению запасов железа и снижая тем самым доступность железа для патогенов [27, 28]. Уже есть исследования по определению значений ГП у здоровых детей и при ДЖ/ЖДА [29, 30], но пока их недостаточно, чтобы установить средние значения ГП для детей разного возраста и при патологии.

Проведенные за последние 10 лет исследования существенно расширили представление о биологической роли ГП [31], что позволяет уже сегодня говорить о возможном решении проблем в терапии ряда врожденных заболеваний [28, 31–33]. Установлена генетическая основа железорезерваци-

терной ЖДА (iron refractory iron deficiency anemia – IRIDA), обусловленная мутациями в гене *TMPRSS6*, что приводит к избыточному синтезу ГП [34, 35]. Тем не менее до широкого внедрения в практическую педиатрию методов определения ГП и генных исследований еще далеко.

Таким образом, для верификации диагноза ЖДА необходимо исследование: 1) гемограммы, в которой выявляют снижение Hb, средней концентрации Hb в эритроците (МСНС), среднего объема эритроцитов (MCV), расширение RDW; 2) биохимических показателей, особенно концентрации ФС, ЖС, ОЖСС (2 последних параметра служат и для подсчета НТЖ) и СРБ (для исключения воспаления). ДЖ без анемии устанавливаются на основании снижения ФС при нормальных значениях СРБ, МСНС и MCV.

Помочь поставить диагноз ЖДА может мониторинг динамики концентрации Hb в ответ на ФП. Увеличение концентрации Hb на 10 г/л через 1 мес после лечения подтверждает наличие ЖДА. Однако такой подход требует, чтобы родители ребенка четко соблюдали сроки контроля содержания Hb. Врачам следует уделять пристальное внимание верификации диагноза ЖДА, рассчитать адекватную дозу железа, выбрать ФП, обладающий хорошей абсорбцией и минимальными нежелательными проявлениями, что будет способствовать высокой приверженности лечению и, в конечном итоге, восстановлению положительного баланса железа.

ТРУДНОСТИ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЖ/ЖДА

После верификации диагноза ЖДА следует по возможности устранить причину нехватки железа и восполнить его запасы с помощью ФП и адекватной диеты, включающей продукты, обогащенные железом. Но только диетой ликвидировать дефицит железа невозможно, так как даже при умеренной анемии (дефицит железа – около 2000 мг) потребуется > 5 лет [2]. Дозы препаратов железа (в пересчете на алиментарное железо) для лечения ДЖ/ЖДА у детей раннего возраста представлены в табл. 2.

Для детей раннего возраста указанные дозы ФП являются адекватными, и уменьшать их не следует, поскольку малые дозы не дают должного эффекта (в таких случаях сам диагноз ДЖ/ЖДА будет подвергаться сомнению). В то же время увеличение дозы ФП может обусловить нежелательные проявления и тем самым дискредитировать конкретный ФП. Сокращать сроки ферротерапии также недопустимо, так как восполнение различных пулов железа происходит постепенно: вначале восстанавливается гемоглобинообразование, затем – транспортный пул, потом – депо ферритина и гемосидерина.

Таблица 1

Последовательность изменений гематологических показателей в зависимости от стадии сидеропении (цит. по J. Stockman [21])

Показатель (автоанализатор)	Норма	Стадия латентного ДЖ			ЖДА
		гипоферремия	гетерогенная	микроцитарная	
RDW, %	13,0–14,5	Увеличение	Увеличение	Увеличение	Увеличение
МСН*, пг	27–32	Норма	Снижение	Снижение	Снижение
МСНС, г/л	30–36	–	Снижение <30	Снижение <28	Снижение <25
MCV, фл	75–100	–	норма	Снижение <75	Снижение <70
Hb, г/л	110–130	–	–	Норма	<110

Примечание. * – При «ручном» методе подсчета коррелирует со значениями ЦП.

Контролировать концентрацию Hb следует не реже 1 раза в 3–4 нед, поскольку она возрастает в среднем на 10 г/л за 1 мес. Однако через 5–10 дней после начала лечения необходим 1-й повторный анализ крови с подсчетом числа ретикулоцитов: их количество в ответ на терапию ФП повышается в 2–10 раз. После завершения курса следует определить содержание ФС, чтобы удостовериться в восполнении запасов железа.

На фармацевтическом рынке для лечения ДЖ/ЖДА представлено большое количество ФП, которые в зависимости от пути введения делятся на пероральные и парентеральные. По химическому составу выделяют солевые (ионные) ФП, содержащие соли железа (сульфат, глюконат, лактат, фумарат), и несолевые (неионные), на основе гидроксидполимальтозного комплекса трехвалентного железа (ГПК-Fe³⁺). Как солевые,

так и несолевые препараты железа выпускаются в виде монокомпонентных форм и комбинированных препаратов [30] (табл. 3).

Для детей до 5 лет рекомендуются жидкие лекарственные формы ФП в виде сиропов (Актиферрин, Мальтофер, Феррум Лек), капель (Мальтофер), растворов для приема внутрь (Мальтофер). В редких случаях (непереносимость оральных ФП, невозможность родителей осуществлять контроль за приемом ФП, необходимость быстрого восполнения запасов железа, тяжелые формы ЖДА) используют парентеральные ФП для внутримышечного введения (Мальтофер, Феррум Лек).

Основными требованиями к использованию ФП у детей являются высокая антианемическая эффективность и высокая степень безопасности – низкая токсичность и минимум побочных нежелательных явлений, что определяет не только эффект от проводимого лечения, но и приверженность терапии. Наличие различных лекарственных форм ФП обеспечивает их использование у пациентов разных возрастных групп.

Что касается антианемической активности, то наиболее эффективно абсорбируется железо из сульфатных солевых ФП, которые долгое время считались «золотым стандартом» в лечении ДЖ/ЖДА [36, 37]. Однако именно с солевыми ФП связано наибольшее число нежелательных проявлений: металлический привкус во рту, потемнение зубов и десен, диспепсические расстройства из-за раздражения слизистой оболочки ЖКТ (тошнота, рвота, диарея, запор), аллергические реакции по типу крапивницы. При приеме любого ФП отме-

Таблица 2

Расчет дозы препаратов железа (по алиментарному железу) и длительность ферротерапии при ДЖ/ЖДА у детей (цит. [1])

Показатель	Суточная доза железа, мг/кг	Длительность лечения, нед
ДЖ	3	6–8
Степень ЖДА:		
I	5–6	10–12
II		12–16
III		16–20

Таблица 3

Препараты железа для перорального и парентерального применения

Препараты для приема внутрь (пероральные)			Парентеральные препараты
моноконпонентные	комбинированные		
Солевые (ионные) ФП			
Железа (II) глюконат (Ферронал, Ферронал 35)	Железа глюконат, марганец, медь и др. (Тотема)		Железа (III) гидроксидполимальтозный комплекс (декстрин железа) для внутримышечного введения (Мальтофер для внутримышечных инъекций)
Железа (II) сульфат (Гемоферпролонгатум)	Железа сульфат и аскорбиновая кислота (Сорбифер Дурулес, Ферроплекс)		
Железа (II) фумарат (Хеферол)	Железа сульфат, аскорбиновая кислота, рибофлавин, тиамин мононитрат, никотинамид, пиридоксина гидрохлорид, пантотеновая кислота (Фенюльс)		Железа (III) гидроксидполиизомальтозный комплекс (декстран железа) для внутримышечного введения (Феррум Лек для внутримышечных инъекций)
	Железа сульфат и <i>d, l</i> -серин (Актиферрин)		
	Железа сульфат, <i>d, l</i> -серин, фолиевая кислота и цианокобаламин (Актиферринкомпозитум)		Железа (III) гидроксидсахарозный комплекс для внутривенного введения (Венофер)
	Железа сульфат, мукопротеаза, фолиевая и аскорбиновая кислота (Гино-Тардиферон)		
	Железа сульфат, мукопротеаза и аскорбиновая кислота (Тардиферон)		
	Железа сульфат, фолиевая, аскорбиновая и цианокобаламин и кислота (Ферро-Фольгамма)		
	Железа фумарат и фолиевая кислота (Ферретабкомпозитум)		
Несолевые (неионные) ФП			
Железа (III) гидроксидполимальтозный комплекс (Мальтофер, Феррум Лек)	Железа (III) гидроксидполимальтозный комплекс и фолиевая кислота (Мальтофер Фол)		
Несолевые (ионные) ФП			
Железа протеин сукциниллат (Ферлатум)			

Мальтофер®

Железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс

Вкусное и полезное железо

чается темное окрашивание стула, что не имеет клинического значения, но подтверждает, что ребенок принимает ФП.

Крайне редко, как правило, при передозировке солевых ФП, встречается некроз слизистой оболочки кишечника. Самым тяжелым и угрожающим жизни осложнением является отравление солями железа (≥ 60 мг/кг по элементарному железу). Проявлениями острой передозировки при применении солей железа являются потливость, тахикардия, угнетение центральной нервной системы, коллапс, шок [38].

Все нежелательные эффекты солевых ФП обусловлены их химической структурой, которая обеспечивает большую скорость диффузии, дозозависимость, а также высокую диссоциацию в ЖКТ и быструю реакцию окисления ($\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$), сопровождающуюся высвобождением электронов, которые вызывают оксидативный стресс и прямой цитотоксический эффект. С этими эффектами солевых ФП связано локальное раздражение и прижигающее действие на слизистую оболочку ЖКТ, неконтролируемое всасывание железа с последующим поражением внутренних органов. Указанные нежелательные явления и токсичность солевых ФП обуславливают частый (25–30%) отказ пациентов от продолжения лечения [30, 39]. Это побудило ученых начать поиск эффективных, но безопасных и нетоксичных ФП, что удалось сделать швейцарским разработчиком в середине прошлого столетия.

За прототип препарата на основе ГПК- Fe^{3+} была взята молекула ферритина, которая содержит центральное ядро с атомами 3-валентного гидроксифосфата железа, окруженное порфириновыми кольцами и апоферритином. ГПК- Fe^{3+} содержит ядро с высокой долей железа (260 атомов, содержащих до 27% железа), окруженное молекулами полимальтозы. При использовании ФП на основе ГПК- Fe^{3+} всасывание железа является активным и контролируемым процессом, при котором передозировка невозможна. При приеме ГПК- Fe^{3+} полностью отсутствует этап окисления с переходом 2-валентного железа в 3-валентное, поэтому не существует и высвобождения электронов, ответственных за оксидативный стресс, а, следовательно, отсутствует и цитотоксический эффект [40]. Детям при этом не нужно придерживаться каких-либо диетических ограничений, поскольку ГПК- Fe^{3+} не взаимодействуют с пищей, а лечение начинают сразу с расчетной терапевтической дозы. В отличие от солевых ФП, препараты на основе ГПК- Fe^{3+} обладают важными преимуществами, среди которых – высокая антианемическая эффективность (нет разницы в темпах прироста концентрации Hb при применении ФП солевых и на основе ГПК- Fe^{3+}); высокая безопасность и отсутствие риска передозировки; отсутствие взаимодействия с другими лекарственными средствами и компонентами пищи; антиоксидантные свойства; отличная переносимость пациентами, определяющая высокую (98–100%) приверженность терапии [30, 40–42].

Таким образом, ФП на основе ГПК- Fe^{3+} сегодня являются препаратами выбора для лечения ДЖ/ЖДА, особенно у детей раннего возраста, поскольку представлены различными лекарственными формами, включая жидкие.

Наш собственный многолетний опыт использования в лечении ДЖ/ЖДА у маленьких детей различных лекарственных форм ФП на основе ГПК- Fe^{3+} (Мальтофер сироп, Мальтофер капли), показал не только высокую эффективность препарата в отношении прироста концентрации Hb, но и удобство его применения, связанное с прекрасными органолептическими свойствами и отсутствием необходимости в назначении каких-либо диетических ограничений, что отразилось в высокой приверженности терапии, составившей 98% [30]. С клинических позиций важен и тот факт, что наличие парентеральной формы

Можно применять во время беременности

Широкая линейка форм

Подходит для всей семьи, начиная с первых дней жизни (капли)

Лечение и профилактика железодефицитной анемии

Простота и удобство применения



Сироп

для приема внутрь

Рег. П № 011981/04 от 14.08.2008



Таблетки

жевательные

Рег. П № 011981/03 от 14.08.2008



Капли

для приема внутрь

Рег. П № 011981/01 от 14.08.2008



Раствор

для приема внутрь

Рег. П № 011981/05 от 14.08.2008



Vifor
International



Сокращенная информация по назначению:

Показания к применению: лечение латентного и клинически выраженного дефицита железа, профилактика дефицита железа во время беременности, лактации, в детородном периоде у женщин, у детей, в подростковом возрасте, у взрослых. Противопоказания: перегрузка железом, нарушение утилизации железа, нежелезодефицитные анемии. Побочные эффекты: очень редко могут отмечаться признаки раздражения желудочно-кишечного тракта, такие как ощущение переполнения, давления в эпигастриальной области, тошнота, запор или диарея; возможно темное окрашивание стула, обусловленное выделением не всосавшегося железа. Способ применения и дозы: препарат предназначен для приема внутрь. Суточную дозу можно принимать всю сразу во время или тотчас после еды. С помощью мерного колпачка, прилагаемого к препарату Мальтофер® сироп, можно рассчитать точную дозу препарата. Капли для приема внутрь, сироп и раствор для приема внутрь можно смешивать с фруктовыми и овощными соками или с безалкогольными напитками. Таблетки жевательные можно разжевывать или глотать целиком. Суточная доза препарата зависит от степени дефицита железа. Особые указания: при назначении препаратов Мальтофер® больным сахарным диабетом следует учитывать, что он может увеличивать уровень глюкозы в крови. Дата выпуска рекламы: февраль 2013.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения. Полная информация в инструкции по применению. ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1. Тел.: (495) 933 5511, факс.: (495) 502 1625, www.takeda.com.ru

препарата (Мальтофер для внутримышечного введения) позволяет успешно использовать его как при стационарном лечении (тяжелые формы ЖДА), так и в амбулаторной практике.

Хотелось бы подчеркнуть, что трудности в диагностике ДЖ/ЖДА у детей раннего возраста вполне разрешимы: требуются четкое выполнение алгоритма обследования маленьких пациентов, а также скрупулезный анализ полученных результатов с учетом последних рекомендаций. Важным обстоятельством успешного лечения ДЖ/ЖДА служат: назначение адекватных доз ФП, при этом предпочтение следует отдавать безопасным и высокоэффективным ФП на основе ГПК-Fe³⁺; мониторинг нарастания концентрации Hb, соблюдение сроков ферротерапии. Не следует пренебрегать и рекомендациями по режиму (достаточное пребывание детей на свежем воздухе, полноценное их питание по возрасту, назначение продуктов, обогащенных железом).

Литература

1. Iron Deficiency Anemia: Assessment, Prevention, and Control. A Guide for Program Managers. Geneva, Switzerland: WHO; 2001. WHO/NHD/01.3.
2. Hullberg L. Iron. In: Human Nutrition and Dietetics, 10th eds. Ed.: J. Garrow, W. James & A. Ralph / Edinburgh: Churchill-Livingstone, 2000; 177–92.
3. Казюкова Т.В., Нетребенко О.К., Тулунова Е.В. Особенности питания детей старше года: нарушения пищеварения и функциональное питание // Вопр. практ. педиатрии. – 2011; 20116 (5): 89–94.
4. Лукушкина Е.Ф., Нетребенко О.К., Дурмашина А.П. и др. Отдаленные последствия вскармливания детей раннего возраста неадаптированными молочными продуктами // Педиатрия. – 2007; 86 (4): 98–104.
5. Малкоч А.В., Бельмер С.В., Анастасевич Н.А. и др. Анемии в детской гастроэнтерологии // Анемия. Журн. Рабочей Группы по Анемии. – 2006; 1–2: 59–63.
6. Казакова Л.М. Распространенность дефицита железа у детей Кемеровской области // Педиатрия. – 2002; 81 (6): 56–60.
7. Lozoff B., Jimenez E., Smith J. Double burden of iron deficiency in infancy and low socioeconomic status: a longitudinal analysis of cognitive test scores to age 19 years // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 2006; 160 (11): 1108–13.
8. Bruner A., Joffe A., Duggan A. et al. Randomized study of cognitive effects of iron supplementation in non-anemic iron-deficient adolescent girls // Lancet. – 1996; 348 (9033): 992–6.
9. Georgieff M. The role of iron in neurodevelopment: fetal iron deficiency and the developing hippocampus // Biochem. Soc. Trans. – 2008; 36 (6): 1267–71.
10. Carlson E., Tkac I., Magid R. et al. Iron is essential for neuron development and memory function in mouse hippocampus // J. Nutr. – 2009; 139 (4): 672–9.
11. Tran P., Fretham S., Carlson E. et al. Long-term reduction of hippocampal brain-derived neurotrophic factor activity after fetal-neonatal iron deficiency in adult rats // Pediatr. Res. – 2009; 65 (5): 493–8.
12. Stockman J. 3rd, Corden T., Kim J. The Pediatric Book of Lists. A primer of differential diagnosis in pediatrics / Mosby, 2006.
13. Baker R., Greer F. and The Committee on Nutrition. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0–3 years of age) // Pediatrics. – 2010; 126: 1040–50.
14. Iron deficiency. In: Kleinman RE, ed. Pediatric Nutrition Handbook. 5th ed. / Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2004; 304 p.
15. Yip R. Prevention and control of iron deficiency: policy and strategy issues // J. Nutr. – 2002; 132: 802–5.
16. Jacobs A., Miller F., Worwood M. et al. Ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload // Br. Med. J. – 1972; 4 (5834): 206–8.
17. Walters G., Miller F., Worwood M. Serum ferritin concentration and iron stores in normal subjects // J. Clin. Pathol. – 1973; 26 (10): 770–2.
18. Cook J., Lipschitz D., Miles L. et al. Serum ferritin as a measure of iron stores in normal subjects // Am. J. Clin. Nutr. – 1974; 27 (7): 681–7.
19. Dallman P., Siimes M., Stekel A. Iron deficiency in infancy and childhood // Am. J. Clin. Nutr. – 1980; 33 (1): 86–118.
20. WHO. Assessing the iron status of populations: report of a Joint World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention technical consultation on the assessment of iron status at the population level. Geneva, Switzerland; April 6–8, 2004.
21. Brugnara C., Zurakowski D., DiCanzio J. et al. Reticulocyte hemoglobin content to diagnose iron deficiency in children // JAMA. – 1999; 281 (23): 2225–30.
22. Ullrich C., Wu A., Armsby C. et al. Screening healthy infants for iron deficiency using reticulocyte hemoglobin content // JAMA. – 2005; 294 (8): 924–30.
23. Brugnara C., Schiller B., Moran J. Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret He) and assessment of iron-deficient states // Clin. Lab. Haematol. – 2006; 28 (5): 303–8.
24. Skikne B., Flowers C., Cook J. Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency // Blood. – 1990; 75 (9): 1870–6.
25. Ferguson B., Skikne B., Simpson K., et al. Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia // J. Lab. Clin. Med. – 1992; 119 (4): 385–90.
26. Worwood M. Serum transferrin receptor assays and their application // Ann. Clin. Biochem. – 2002; 39 (3): 221–30.
27. Kemna E., Pickkers P., Nemeth E. et al. Time-course analysis of hepcidin, serum iron and plasma cytokine levels in humans injected with LPS // Blood. – 2005; 106 (5): 1864–6.
28. Deicher R., Horl W. New insights into the regulation of iron homeostasis // Eur. J. Clin. Inv. – 2006; 36: 301–8.
29. Левина А.А., Казюкова Т.В., Цветаева Н.В. и др. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа // Педиатрия. – 2008; 87 (1): 67–74.
30. Казюкова Т.В. Возрастные особенности метаболизма железа у детей и подростков в норме и патологии. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009; 52 с.
31. Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later // Blood. – 2011; 117 (17): 4425–33.
32. Bartnikas T., Andrews N., Fleming M. Transferrin is a major determinant of hepcidin expression in hypotransferrinemic mice // Blood. – 2011; 117 (2): 630–7.
33. Ganz T., Olbina G., Girelli D. et al. Immunoassay for human serum hepcidin // Blood. – 2008; 112 (10): 4292–7.
34. Melis M., Cau M., Congiu R. et al. A mutation in the TMPRSS6 gene, encoding a transmembrane serine protease that suppresses hepcidin production, in familial iron deficiency anemia refractory to oral iron // Haematologica. – 2008; 93 (10): 1473–9.
35. Pellegrino R., Coutinho M., D'Ascola D. et al. Two novel mutations in the tmprss6 gene associated with iron-refractory iron-deficiency anaemia (irida) and partial expression in the heterozygous form // Br. J. Haematol. – 2012. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09198.x.
36. Идельсон Л.И. Гипохромные анемии / М.: Медицина, 1981.
37. Калиничева Н.П. Анемии у детей / М.: Медицина, 1980.
38. Михельсон В.А., Сидоров В.А., Степаненко С.М. Анестезия и интенсивная терапия в педиатрии. Практическое рук-во / М.: Дельрус, 2007; 126 с.
39. Geisser P. In vitro studies on interactions of iron salts and complexes with food-stuffs and medicaments // Arzneimittelforschung. – 1990; 40 (7): 754–60.
40. Geisser P. Safety and efficacy of iron(III)-hydroxide polymaltose complex / a review of over 25 years' experience // Arzneimittelforschung. – 2007; 57 (6A): 439–52.
41. Тарасова И.С., Чернов В.М. Принципы выбора препарата для лечения железодефицитной анемии у детей // Вопр. гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2011; 10 (1): 32–8.
42. Yasa B., Agaoglu L., Unuvar E. Efficacy, tolerability, and acceptability of iron hydroxide polymaltose complex versus ferrous sulfate: a randomized trial in pediatric patients with iron deficiency anemia // Int. J. Pediatrics. – 2011; 520–24. doi:10.1155/2011/524520.

DIFFICULTIES IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF IRON DEFICIENCY AND IRON DEFICIENCY ANEMIA IN INFANTS AND YOUNG CHILDREN

Professor **T. Kazyukova**¹, MD; **A. Alieva**¹; **V. Rusakova**², Candidate of Medical Sciences; **I. Pankratov**³; **A. Alejev**³

¹I.I. Pirogov Russian National Research Medical University

²Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow

³City Children's Clinical Hospital №91, Moscow

Article focuses on clinical aspects of diagnosis and treatment of iron deficiency (ID), and iron deficiency anemia (IDA) in infants up to 3 years. Analyzing predicament therapy ID/IDA, the authors draw attention to the major mistakes during ferrotherapy: unwarranted reduction of the dose of iron and reduce the time of treatment, lack of awareness of side effects and adverse events when choosing of iron medicaments, lack of proper control over the treatment.

Key words: children up to 3 years, iron deficiency, iron deficiency anemia, diagnostic criteria, choice of iron medicaments.

ПРИМЕНЕНИЕ ЦИТИКОЛИНА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

М. Петрова¹, доктор медицинских наук, профессор,
С. Прокопенко¹, доктор медицинских наук, профессор,
О. Еремина¹, кандидат медицинских наук,
Е. Смертина², кандидат медицинских наук,
М. Ганкин², кандидат медицинских наук,
А. Фурсов², кандидат медицинских наук,
Г. Алексеевич¹, **Е. Можейко**¹, кандидат медицинских наук,
О. Кузнецова¹, кандидат медицинских наук

¹Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого

²Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, Красноярск

E-mail: stk99@yandex.ru

Представлен анализ когнитивных нарушений у пациентов с ишемической болезнью сердца после операции коронарного шунтирования. Рассматривается значение цитиколина (Цераксон) в качестве средства нейропротекции в периоперационном периоде.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, искусственное кровообращение, когнитивные нарушения, нейропротекция, цитиколин.

Неврологические осложнения коронарного шунтирования (КШ) подразделяют на фокальные, клинически проявляющиеся транзиторной ишемической атакой или инсультом, и мультифокальные, или диффузные, являющиеся, по сути, острой гипоксически-ишемической энцефалопатией. Клинически гипоксически-ишемическая энцефалопатия может проявляться преходящими нарушениями сознания, кратковременными когнитивными нарушениями или стойким когнитивным дефицитом. Инсульт после КШ развивается у 1–6% пациентов, а острая гипоксическая энцефалопатия — более чем у 70%. При гипоксически-ишемической энцефалопатии после КШ нарушения сознания встречаются в 15% случаев, кратковременные когнитивные нарушения — в 25%, стойкий когнитивный дефицит — в 42% случаев [1, 3, 4, 7].

В настоящее время когнитивные нарушения, возникающие в послеоперационном периоде, объединяются термином «послеоперационная когнитивная дисфункция» (ПОКД), которая развивается в раннем и сохраняется в позднем послеоперационном периоде, клинически проявляется в виде нарушения памяти, внимания и других высших корковых функций (мышления, речи и т.п.) и подтверждается данными нейропсихологического тестирования.

Помимо степени самой операционной агрессии, вклад в развитие ПОКД вносят такие независимые факторы риска, как пожилой возраст пациента, исходный когнитивный статус (наличие умеренных когнитивных расстройств или симптомов деменции), сопутствующие соматические заболевания, цереброваскулярные события в анамнезе, вид анестезиологического пособия и, наконец, низкий уровень образования пациента [2, 9, 13].

Наиболее часто у пациентов после кардиохирургических операций с целью выявления когнитивного дефицита при-

меняют нейропсихологическое тестирование [5, 7, 13, 14, 16]. Изучение неврологического статуса дает мало информации для оценки выраженности цереброваскулярной недостаточности, так как на ранних стадиях преобладают субъективные жалобы, отчетливых неврологических синдромов нет. Следует также учитывать возможность субклинически протекающей недостаточности мозгового кровообращения. Это обуславливает необходимость разработки и совершенствования методов профилактики церебральных осложнений уже на этапе подготовки больного к кардиохирургическому вмешательству.

На протяжении многих лет развиваются представления о нейропротекции в кардиохирургии, однако в вопросе о том, как защищать головной мозг, единого мнения нет.

Предложены различные профилактические меры: от оптимизации самого анестезиологического пособия с использованием менее нейротоксичных анестетиков, до интраоперационного применения средств церебральной протекции — таких, как лидокаин, пропофол, барбитураты, простаглицлин, противовоспалительные агенты. Однако пока ни одна из этих методик не получила убедительного подтверждения в клинических испытаниях [1, 6, 8, 9, 11].

Нами изучена эффективность церебральной нейропротекции у пациентов кардиохирургического профиля. Целью исследования были выявление когнитивного дефицита, развивающегося после КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК), и оценка влияния цитиколина на состояние когнитивных функций в периоперационном периоде.

На базе Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии (Красноярск) было обследовано 60 мужчин с диагнозом ишемической болезни сердца (ИБС). Критериями включения в исследование служили: возраст до 70 лет, планируемое КШ, согласие пациента на проведение исследования.

Из исследования исключали пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, хронической почечной недостаточностью, онкопатологией, при сочетании ИБС с клапанными пороками сердца, сахарным диабетом любого типа, фибрилляцией предсердий, стеноокклюзирующим поражением брахиоцефальных артерий, эпизодами острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе. Кроме того, причиной исключения из исследования были предоперационные показатели по краткой шкале оценки психического статуса (Mini Mental State Examination — MMSE) <24 и (или) <11 баллов по группе тестов лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery — FAB).

Пациенты были разделены на 2 равные группы (по 30 больных). В основной группе в качестве средства церебральной нейропротекции использовали препарат цитиколин (Цераксон): внутривенно за 1 сут до операции, в дозе 1000 мг, растворенный в 200 мл 0,9% NaCl. В группе сравнения в периоперационном периоде нейропротекция не проводилась. Средний возраст больных в 1-й группе составил 61,6±1,2 года, во 2-й группе — 57,6±1,1 года (p>0,05). Всем пациентам выполняли операцию КШ в условиях ИК. Анестезию и перфузию проводили по стандартной схеме. Длительность ИК в основной группе составила 76,6±3,8 мин, время пережатия аорты 51,30±4,89 мин (p>0,05). В группе сравнения время ИК — 75,80±4,01 мин, время пережатия аорты 40,8±3,6 мин (p>0,05).

Больные были обследованы с применением стандартной схемы неврологического осмотра. Когнитивный дефицит выявляли по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE), согласно которой количество баллов <28 свидетельствует о наличии умеренного когнитивного расстройства. Со-

стояние когнитивных функций оценивали с помощью тестов FAB, теста рисования часов, исследования умственной работоспособности и психического темпа (таблицы Шульте), непосредственного и отсроченного воспроизведения слухового и зрительного материала, теста ассоциаций. Эмоциональное состояние больных оценивали с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). Нейропсихологическое тестирование проводили до операции и на 8–10-е сут в послеоперационном периоде.

Статистическую обработку результатов проводили методами непараметрической статистики с помощью программы Statistica 6.0 (Statsoft Russia). В сравнительном анализе для проверки гипотезы о различии 2 зависимых выборок использовали критерий Уилкоксона, для независимых выборок – критерий Манна–Уитни. Для исследования взаимосвязи количественных признаков использован непараметрический корреляционный анализ Спирмена. Качественные переменные анализировали с помощью критерия χ^2 . Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

При первичном неврологическом осмотре были выявлены изменения практически у всех включенных в иссле-

дование пациентов. Снижение работоспособности и субъективное ощущение общей слабости выявлены у 76,6%, головокружение, нарушение равновесия, шаткость походки – у 43,3% пациентов; реже встречались жалобы на головную боль (у 31,7%). Эти явления сопровождались хотя и легкими, но достаточно стойкими объективными неврологическими расстройствами в виде оживления сухожильных рефлексов, дискоординаторных явлений, симптомов орального автоматизма.

Корреляционный анализ показал, что с увеличением возраста ухудшаются результаты тестирования по шкалам MMSE ($r = -0,53$; $p < 0,05$) и FAB ($r = -0,58$; $p < 0,05$).

Снижение по результатам тестирования показателей на 20% от нормы в 2 и более тестах расценивалось как когнитивный дефицит. Показатели когнитивных функций в предоперационном периоде были сопоставимы: в основной группе когнитивные нарушения выявлены у 14 (46,7%), в группе сравнения – у 13 (43,3%) пациентов. При нейропсихологическом тестировании (на 8–10-е сутки после операции), в основной группе признаки ПОКД были выявлены у 11 (36,7%) пациентов, в группе сравнения – у 26 (86,7%) ($p > 0,05$).

На фоне терапии Цераксоном отмечалась положительная динамика в послеоперационном периоде (8–10-е сутки) при пробах на запоминание 10 слов, MMSE и FAB (табл. 1). Мы не отметили статистически значимых различий по показателям внимания и беглости речи (латеральные и категориальные ассоциации) между результатами тестирования до и после операции.

Терапия Цераксоном в послеоперационном периоде способствовала регрессу выраженности и субъективных неврологических симптомов. В большей степени эффект касался вестибулярных нарушений – жалобы на головокружение и неустойчивость при ходьбе встречались в группе сравнения значительно реже, чем в основной ($p < 0,05$).

В группе сравнения, где нейропротекция не проводилась, отмечалось ухудшение по всем тестируемым функциям – беглость речи, нарушение динамического праксиса, непосредственное и отсроченное воспроизведение набора слов, снижение внимания (табл. 2).

Мнестические нарушения носили неспецифический характер, не было избирательного поражения одной из сенсорных модальностей (слухо-речевой, зрительной). В равной степени нарушались процессы запоминания и воспроизведения.

Таблица 1
Динамика показателей когнитивных функций на фоне терапии Цераксоном (M±m), баллы

Нейропсихологический тест	До операции	После операции	p
MMSE	26,9±0,32	28,0±0,26	0,001
FAB	15,6±0,14	16,3±0,16	0,001
Тест рисования часов	9,2±0,18	9,1±0,16	0,967
Проба на запоминание 10 слов, количество слов, воспроизведенных:			
с 1-го предъявления	4,76±0,21	5,7±0,21	0,001
суммарно в 5 повторениях	32,1±1,09	35,1±0,89	0,001
отсроченное воспроизведение	5,03±0,21	5,7±0,22	0,001
Зрительное запоминание слов и воспроизведение:			
непосредственное	4,5±0,12	4,4±0,14	0,506
отсроченное	2,7±0,23	2,8±0,28	0,95
Тест ассоциации	16,1±0,3	16,5±0,3	0,1
Тест Шульте	48,3±10,7	50,9±11,1	0,12

Таблица 2
Динамика показателей когнитивных функций в группе сравнения (M±m), баллы

Нейропсихологический тест	До операции	После операции
MMSE	27,6±0,23	26,3±0,31
FAB	16,5±0,29	13,4±0,30
Тест рисования часов	8,9±0,23	8,4±0,26
Проба на запоминание 10 слов, количество воспроизведенных слов:		
после 1-го предъявления	5,93±0,23	5,06±0,17
суммарно в 5 повторениях	37,8±1,04	33,3±0,8
отсроченное воспроизведение	5,8±0,27	5,1±0,17
Зрительное запоминание слов и воспроизведение:		
непосредственное	4,3±0,12	3,7±0,11
отсроченное	3,7±0,23	2,9±0,16
Тест ассоциации	18,2±0,5	15,2±0,41
Тест Шульте	51,2±3,7	56,2±3,5

Примечание. Во всех случаях $p = 0,001$.

Цераксон®

ЦИТИКОЛИН

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ



Инновационный нейропротектор с высокой степенью эффективности

- Уменьшает объем поражения мозга при ишемическом инсульте¹
- Способствует восстановлению неврологических нарушений при инсульте и черепно-мозговых травмах²
- Улучшает когнитивную функцию³

Современная информация по назначению: Цераксон (Citicoline). Регистрационный номер ФСР-000889. МНН: цитиколин. Ампулы 4 мл по 500 мг или по 1000 мг, раствор для приема внутрь 20 мл (100 мг/мл). Показания к применению: острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии), восстановительный период ишемического и геморрагического инсульта, черепно-мозговая травма (ЧМТ), острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный период, сопровождающийся дисциркуляторными нарушениями при деменции и сосудистой энцефалопатии головного мозга. Противопоказания: не следует назначать больным с выраженной патологией периферической нервной системы вегетативной нервной системы и при гиперчувствительности к любому из компонентов препарата. В связи с отсутствием достаточных клинических данных не рекомендуется применять у детей до 18 лет. Способ применения и дозы: препарат назначают внутривенно и внутримышечно. Внутривенно препарат назначают в форме медленной внутривенной инъекции. Острый период ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ) – 1000 мг каждые 12 ч с первых суток восстановления дыхания, длительность курса не менее 6 недель. Восстановительный период ишемического, геморрагического инсульта и ЧМТ, сопровождающийся нарушениями при дисциркуляторных и сосудистых заболеваниях головного мозга – по 500-2000 мг в день. Длительность и продолжительность лечения – в зависимости от тяжести симптомов заболевания. Побочное действие: редко аллергические реакции, кратковременное изменение артериального давления. Полная информация по препарату и противопоказаниям содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. Anderson M., Overgaard K., Medin B. et al. Stroke 1999; 30: 1464-1471.
2. Suzuki Y., Sakai F., Ogata F. et al. Stroke 1998; 29: 211-216.
3. Solari FA., Myers D., Mochales G.S. et al. Arch Neurol 1996; 53: 441-448.

Направная реклама. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Регистрационный номер ФСР 000889-311210 для перорального раствора, ФСР 003287/07-272910 для внутривенных форм. ООО «Тайвад Фармацевтикалс» 119048, г. Москва, ул. Уткина, д.м. 2, стр. 1. Тел.: +7 (495) 9183511, факс: +7 (495) 582 56 23, www.ceraxon.ru, www.takeda.com.ru. Дата выпуска рекламы: август 2014.



Степень снижения внимания коррелировала с выраженностью нарушения памяти как при непосредственном ($r=-0,39$; $p<0,05$), так и отсроченном воспроизведении ($r=-0,36$; $p<0,05$). Выявлена обратная зависимость между длительностью ИК и результатами FAV ($r=-0,42$; $p<0,05$), что косвенно может указывать на появление или усиление дисфункции лобно-подкорковых систем.

Отмечались выраженные колебания уровня непосредственного воспроизведения 10 слов (после 2–4 попыток), что говорит о флуктуации, снижении темпа интеллектуальной деятельности, характерной для поражения структур I функционального блока по А.Р. Лурия.

Произошло ухудшение показателей практически по всем тестам: FAV – на 18,8%, теста ассоциации – на 16,5%, тестов на запоминание 10 слов: непосредственное воспроизведение – на 14%, отсроченное – на 21,7%.

Таким образом, во 2-й группе после операции отмечены когнитивные расстройства в виде снижения и колебания уровня непосредственного воспроизведения, снижения отсроченного воспроизведения на фоне снижения уровня внимания и темпа психической деятельности.

Нами не выявлено снижения качества выполнения нейропсихологических тестов пациентами с клинически выраженной тревогой; корреляционный анализ подтвердил отсутствие зависимости между выраженностью тревоги и качеством выполнения нейропсихологических тестов ($r=0,02$; $p>0,05$).

Согласно полученным результатам, не менее чем у 50% больных, направленных на кардиохирургические операции, исходно имелись когнитивные расстройства в виде снижения объема долговременной и (в меньшей степени) оперативной памяти, а также снижение уровня активного внимания.

Через 8–10 дней после операции в группе без целенаправленной нейропротекции нарастали когнитивные нарушения, что совпадает с результатами исследований других авторов [2, 12, 15]. В нейропсихологическом статусе значительной части пациентов были выявлены регуляторные и нейродинамические нарушения. Результаты тестирования указывали на преобладающую дисфункцию лобно-подкорковых структур. Кроме того, отмечалась заинтересованность конвекситальных отделов височных долей, что проявлялось сужением объема воспроизведения, вербальных ассоциаций.

В основной группе результаты тестирования показали сохранение дооперационного уровня когнитивного функционирования, несмотря на проведенное оперативное вмешательство, отмечено даже улучшение показателей некоторых тестов, касающихся подкорково-лобной дисфункции (общий балл когнитивных нарушений по шкале FAV; $p=0,001$) и модально-неспецифической памяти (проба на запоминание 10 слов; $p=0,001$). На наш взгляд, это происходит вследствие улучшения цитиколином холинергической передачи, а также благодаря модулирующему действию на глутамат- и дофаминергические нейротрансмиттерные системы [10, 16].

Можно рекомендовать включить Цераксон в стандартную схему при предоперационной подготовке, а также в раннем послеоперационном периоде, детали такой подготовки обсуждают совместно кардиологи и неврологи.

Пациентам 1-й группы, которым в раннем периоде проводилась терапия Цераксон, было рекомендовано продолжить прием препарата в дозе 1000 мг/сут внутрь в течение 2 мес.

В ходе продолжения данного исследования мы планируем провести нейропсихологическое тестирование в отдаленном периоде – через 6 мес и через 1 год после оперативного лечения.

Литература

1. Бокерия Л.А., Камчатнов П.Р., Ключников И.В. и др. Цереброваскулярные расстройства у больных с коронарным шунтированием // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2008; 3: 90–4.
2. Дамулин И.В. Когнитивные нарушения при сосудистых заболеваниях головного мозга: некоторые аспекты диагностики и терапии // Фарматека: мед. журнал. Руководства и рекомендации для семейных и терапевтов. – 2011; 19: 20–8.
3. Захаров В.В., Ковтун А.Ю. Диагностика сосудистых когнитивных нарушений / М., 2011.
4. Левин О.С. Когнитивные нарушения в практике терапевта: заболевания сердечно-сосудистой системы // Consilium Medicum. – 2009; 11 (2): 55–61.
5. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека / СПб: Питер, 2008; 624 с.
6. Овезов А.М., Лобов М.А., Надькина Е.Д. и др. Цитиколин в профилактике послеоперационной когнитивной дисфункции при тотальной внутривенной анестезии // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2013; 7: 27–32.
7. Путилина М.В. Когнитивные расстройства при цереброваскулярной патологии. Рук-во для врачей / М.: МИА-ПРИНТ, 2011; с. 7–8.
8. Трубникова О.А., Тарасова И.В., Артамонова А.И. и др. Возраст как фактор риска когнитивных нарушений у пациентов, перенесших коронарное шунтирование // Неврологии и психиатрии. – 2011; 8: 46–9.
9. Шрадер Н.И., Шайвакова В.Л., Лихванцев В.В. и др. Неврологические осложнения аортокоронарного шунтирования // Журн. неврологии и психиатрии. – 2012; 3: 76–81.
10. Asahi M., Huang Z. Protective effects of statins involving both eNOS and tPA in focal cerebral ischemia // J. Cereb. Blood Flow. Metab. – 2005; 25: 722–9.
11. Bokeria L., Golukhova E., Breskina N. et al. Asymmetric cerebral embolic load and postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgery // Cerebrovasc. Dis. – 2007; 23: 50–6.
12. Burkhart C. Can postoperative cognitive dysfunction be avoided? // Hosp. Pract (Minneapolis). – 2012; 40: 214–23.
13. Monk T., Weldon B., Garvan C. et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery // Anesthesiology. – 2008; 108 (1): 18–30.
14. Motalebzadeh R., Bland J., Markus H. et al. Neurocognitive Function and Cerebral Emboli: Randomized Study of On-Pump Versus Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery // Ann. Thorac. Surg. – 2007; 83: 475–82.
15. Selnes O., Gottesman R., Grega M. et al. Cognitive and Neurologic Outcomes after Coronary-Artery Bypass Surgery // N. Engl. J. Med. – 2012; 366: 250–7.
16. Selnes O., Royall R., Grega M. et al. Cognitive changes 5 years after coronary artery bypass grafting: is there evidence of late decline? // Arch. Neurol. – 2001; 58: 598–604.

USE OF CITICOLINE AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

Professor **M. Petrova**¹, MD; Professor **S. Prokopenko**¹, MD; **O. Eremina**¹, Candidate of Medical Sciences; **E. Smertina**², Candidate of Medical Sciences; **M. Gankin**², Candidate of Medical Sciences; **A. Fursov**², Candidate of Medical Sciences; **G. Alekseevich**¹; **E. Mozheiko**¹, Candidate of Medical Sciences; **O. Kuznetsova**¹, Candidate of Medical Sciences

¹Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

²Federal Center of Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk

The paper analyzes cognitive impairments in patients with coronary heart disease after coronary artery bypass grafting. It considers the value of citicoline (Ceraxon) as an agent for neuroprotection in the perioperative period.

Key words: coronary artery bypass grafting, extracorporeal circulation, cognitive impairments, neuroprotection, citicoline.

ЭНДОНОРМ® В ЛЕЧЕНИИ ГИПОТИРЕОЗА

В. Мишагин, доктор медицинских наук, профессор
Клиника системных медицинских технологий «АГАДА», Пятигорск
E-mail: vladimir-61@rambler.ru

Оценивали функциональное состояние щитовидной железы при гипотиреозе у 59 больных до и после применения терапии препаратом Эндонорм®. Анализ результатов показал высокую эффективность данного препарата при гипотиреозе различного генеза.

Ключевые слова: Эндонорм®, щитовидная железа, гипотиреоз, лапчатка белая.

Гипотиреоз – состояние, обусловленное длительным, стойким недостатком гормонов щитовидной железы (ЩЖ), встречающееся (по данным ВОЗ) у женщин с частотой 19:1000, а среди мужчин – 1:1000. Несмотря на такую распространенность, гипотиреоз часто длительное время не выявляется. Отчасти это обусловлено постепенным началом данной патологии и стертыми неспецифическими симптомами, которые вначале расцениваются как результат переутомления, других заболеваний, беременности.

В типичных случаях пациенты описывают свое состояние как астенический синдром. При гипотиреозе в организме замедляются все процессы обмена. В условиях недостатка тиреоидных гормонов энергия образуется с меньшей интенсивностью, что приводит к снижению температуры тела и ощущению зябкости. Другим проявлением субклинического гипотиреоза может быть склонность к частым инфекциям, что обусловлено отсутствием стимулирующего влияния гормонов ЩЖ на иммунную систему. Довольно часто гипотиреоз приводит к бесплодию [1–3].

В 99% случаев причиной гипотиреоза является поражение самой ЩЖ. Заболевание, на фоне которых может выявляться гипотиреоз, это эндемический зоб, тиреозит, узловой и многоузловой зоб. К гипотиреозу могут также привести резекция ЩЖ, радиационные ее поражения, лечение тиреостатиками [4].

Сегодня известен единственный способ лечения – заместительная гормональная терапия (ЗГТ), которую назначают, как правило, пожизненно. Попытки стимуляции выработки собственных тиреоидных гормонов до настоящего времени были безуспешными. Однако еще в середине XX века осуществлялось успешное лечение заболеваний ЩЖ лекарственными формами растения лапчатки белой (*Potentilla alba* L.) [5, 6]. Исходя из этого, была начата работа по лечению гипотиреоза препаратом Эндонорм®, содержащим экстракт лапчатки белой, а также экстракты череды трехраздельной (*Bidens tripartita* L.), солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.) и ламинарию сахаристую (*Laminaria saccharina* L.).

Широкий спектр фармакологических эффектов препарата обусловлен суммарным действием входящих в его состав биологически активных веществ – это тритерпеновые гликозиды, альбинин и фенольные соединения лапчатки белой;

иридоиды и фенилпропаноиды череды трехраздельной; глицирризиновые кислоты солодки голой; макро- и микроэлементы ламинарии сахаристой.

Целью нашего исследования было оценить функциональное состояние ЩЖ при гипотиреозе различного генеза до и после применения в терапии препарата Эндонорм®. С этой целью мы изучали влияние указанного препарата на ЩЖ в разные сроки от начала лечения, а также на гормональный статус пациентов с изучаемой патологией, а также сравнивали эффективность лечения при гипотиреозе различного генеза и разной степени его выраженности.

Всем больным проводили УЗИ ЩЖ с цветным доплеровским картированием, иммуноферментный анализ (ИФА) сыворотки крови с определением уровня тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), трийодтиронина ($T_{3\text{общ}}$), свободного тироксина ($T_{4\text{св}}$), антител к тиреоглобулину (АТ к ТГ), антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО), тиреоглобулина (ТГ) до начала терапии препаратом Эндонорм®, а также во время лечения (через 2 и 4 мес) и после него; по показаниям осуществлялась тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАПБ) под контролем УЗИ.

Больные получали Эндонорм® по схеме, предложенной компанией-производителем, — по 1 капсуле 3 раза в день за 10 мин до еды в течение 2 мес с 5-дневным перерывом — 2 курса терапии.

Использовали автоматический иммуноферментный анализатор Stat Fax (США), ИФА-наборы ADALTIС (США), УЗ-сканер Aloka SSD 5500 (Япония), автоматические пункционные иглы MaxiCELL (Дания).

Под наблюдением находились 59 пациентов (18 мужчин и 41 женщина) в возрасте от 20 до 50 лет, ранее получавших ЗГТ препаратами тироксина. Были выделены 3 группы: 1-я — больные аутоиммунным гипотиреозом (АИТ) (n=31); 2-я — больные эндемическим гипотиреозом (n=10); 3-я — больные послеоперационным гипотиреозом (резекция доли ЩЖ и перешейка) (n=18).

При УЗИ у пациентов 1-й и 3-й групп до начала лечения отмечалось уменьшение объема ЩЖ. У больных 2-й группы он превышал норму (у мужчин — от 12 до 25 мл, у женщин — от 10 до 18 мл). В динамике у пациентов 1-й и 3-й групп объем

ЩЖ увеличился в 2 раза, а во 2-й уменьшился практически до нормальных значений (табл. 1).

При диагностике гипотиреоза, сопровождающегося образованием узлов ЩЖ, всем пациентам проводилась ТАПБ узловых образований. Цитологическое исследование, проведенное у этих пациентов, выявляло коллоидный зоб с различной степенью пролиферации тиреоцитов либо АИТ. Динамика изменения объемов узловых образований представлена в табл. 2.

У больных АИТ объем псевдоузловых форм уменьшался в 3 раза с сохранением тенденции к дальнейшему уменьшению показателя; при рецидивирующем узловом коллоидном зобе объем узла уменьшался в 2 раза, а через 4 мес после окончания терапии препаратом Эндонорм® в 5 раз по сравнению с таковым до лечения ($p < 0,01$).

Показательные результаты получены при исследовании гормонов ЩЖ (табл. 3). Уровень ТТГ, значительно превышавший нормальные значения перед началом приема препарата Эндонорм® (за 3 нед до начала лечения были отменены препараты гормонов ЩЖ), в процессе лечения снижался при АИТ (1-я группа) до незначительно повышенного, во 2-й — до нормы, в 3-й (послеоперационный гипотиреоз) — до умеренно повышенного уровня.

Концентрация $T_{3\text{общ}}$ в сыворотке до лечения в 1-й группе была ниже нормальной, во 2-й — незначительно повышена, в 3-й — значительно понижена. В процессе лечения при АИТ уровень $T_{3\text{общ}}$ значительно повышался, при эндемическом и послеоперационном гипотиреозе — незначительно понижался.

Концентрация $T_{4\text{св}}$ при АИТ до лечения была ниже нормальной, а при эндемическом и послеоперационном гипотиреозе — незначительно понижена. При приеме препарата Эндонорм® во всех группах отмечено повышение уровня свободного тироксина до нормальных значений.

При исследовании концентрации АТ к ТГ и ТПО до лечения установлены повышенные показатели при АИТ и нормальные — при эндемической и послеоперационной гипотиреозе. В процессе лечения у больных АИТ уровень антител значительно снижался, хотя и не достигал нормальных значений.



Таблица 1
Показатели объема ЩЖ (см³) у больных, леченных препаратом Эндонорм® (M±m)

Группа	До лечения	В ходе лечения		После лечения	
		через 2 мес	через 4 мес	через 2 мес	через 4 мес
1-я	3,56±2,41	4,93±1,12	5,66±1,21	6,78±1,81	6,92±1,09
2-я	29,03±2,04	26,11±1,79	20,51±1,33	19,33±1,42	18,79±1,96
3-я	7,20±2,04	9,11±1,34	10,25±2,17	10,73±1,18	10,91±1,11

Примечание. Здесь и в табл. 2: во всех случаях $p < 0,01$.

Таблица 2
Динамика объема узловых образований (см³) у больных, получавших препарат Эндонорм® (M±m)

Группа	До лечения	В ходе лечения		После лечения	
		через 2 мес	через 4 мес	через 2 мес	через 4 мес
1-я	3,54±1,33	3,11±1,12	1,68±0,14	1,03±0,09	0,93±0,07
2-я	5,97±2,22	4,84±1,71	2,76±1,54	1,27±1,01	0,72±0,85

Таблица 3

Показатели гормонального статуса при лечении препаратом Эндонорм® (M±m)

Группа	Показатель	До лечения	В ходе лечения		После лечения	
			через 2 мес	через 4 мес	через 2 мес	через 4 мес
1-я	ТТГ, мЕд/мл	12,59±3,72	9,32±2,44	5,07±1,21	4,22±0,79	3,18±0,96*
	T _{3общ.} , нмоль/л	0,23±0,44	0,57±0,13	1,77±0,11	2,69±0,56	3,57±0,61*
	T _{4св.} , нмоль/л	6,27±1,79	7,66±1,52	9,99±1,17	12,84±1,11	15,77±2,54*
	АТ к ТГ, ед.	80,6±4,55	60,15±3,98	54,11±3,56	41,64±2,27	42,64±2,83*
	АТ к ТПО, ед.	798,3±6,59	525,12±5,49	112,73±2,37	90,22±3,11	87,49±2,12*
	ТГ, нмоль/л	28,74±5,66	23,81±4,91	24,58±4,88	28,18±1,24	30,76±1,69*
2-я	ТТГ, мЕд/мл	9,51±2,51	5,49±1,67	3,95±1,13	2,98±1,11	2,81±1,07*
	T _{3общ.} , нмоль/л	3,01±0,26	2,83±0,22	2,66±0,31	2,61±0,46	2,40±0,21*
	T _{4св.} , нмоль/л	9,23±1,24	10,59±1,11	12,39±1,46	13,54±1,21	16,74±3,22*
	АТ к ТГ, ед.	<30	<30	<30	<30	<30
	АТ к ТПО, ед.	<60	<60	<60	<60	<60
	ТГ, нмоль/л	67,27±5,18	61,39±3,24	55,72±2,22	51,48±2,27	43,16±2,44*
3-я	ТТГ, мЕд/мл	16,75±1,39	10,44±2,41	6,17±1,34	4,99±1,16	3,14±1,13*
	T _{3общ.} , нмоль/л	1,01±0,81	1,59±0,71	2,62±0,54	2,67±0,47	2,55±0,61*
	T _{4св.} , нмоль/л	8,84±1,94	9,94±1,35	10,28±1,17	12,86±1,55	15,39±1,59*
	АТ к ТГ, ед.	<30	<30	<30	<30	<30
	АТ к ТПО, ед.	<60	<60	<60	<60	<60
	ТГ, нмоль/л	12,74±3,23	10,46±1,51	14,44±2,72	19,62±1,88	18,11±1,18*

Примечание. * – p<0,05.

Содержание тиреоглобулина в сыворотке пациентов с АИТ и послеоперационным гипотиреозом не превышало нормы, а при эндемическом гипотиреозе было умеренно повышенным. В процессе лечения уровень тиреоглобулина у пациентов этой группы понизился до нормального, а в остальных группах достоверно не изменился.

Анализируя полученные данные, можно с уверенностью говорить об эффективности препарата Эндонорм® при гипотиреозе различного генеза.

Следует отметить, что препарат содержит только растительные компоненты, без каких-либо гормональных соединений и их производных. Следовательно, высокая эффективность данного средства указывает на иные механизмы действия, чем ЗГТ. По всей вероятности препарат Эндонорм® в условиях гипотиреоза усиливает функциональную активность ЩЖ за счет активации пролиферативных процессов в межфолликулярных островках и повышения скорости синтетических процессов.

Особенностью действия исследуемого препарата является постепенное развитие терапевтических эффектов (растянутость, отсроченность во времени). Это не классическая фармакотерапия, когда при возмещении недостающих субстратов (ЗГТ) сразу видны физиологические эффекты и требуемые значения клинических показателей.

Мы планируем продолжить исследования с целью изучения отдаленных результатов и состояния наблюдаемых пациентов.

Литература

1. Эндокринология. Под ред. Н. Лавин / М.: Практика, 1999; 1128 с.
2. Трошина Е.А., Александрова Г.Ф., Абдулхабирова Ф.М. и др. Синдром гипотиреоза в практике интерниста. Метод. пособие для врачей / М., 2003; 42 с.
3. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз. Рук-во для врачей / М.: РКИ Северо-пресс, 2002.
4. Braverman L. Diseases of the thyroid / Humana Press, 1997.
5. Смик Г.К., Кривенко В.В. Перстач білий – ефективний засіб для лікування захворювань щитовидної залози // Фармацевтичний журнал. – 1975; 2: 58–62.
6. Приходько Е.И. Лечение больных тиреотоксикозом травой перстач белый // Врачебное дело. – 1976; 6: 87–9.

ENDONORM® IN THE TREATMENT OF HYPOTHYROIDISM

Professor V. Mishagin, MD

AGADA Clinic of Systemic Medical Technologies, Pyatigorsk

Thyroid function in hypothyroidism was evaluated in 59 patients before and after Endonorm® therapy. Analysis of the results showed the high efficacy of this drug in hypothyroidism of different genesis.

Key words: Endonorm®, thyroid, hypothyroidism, white cinquefoil (*Potentilla alba*).

ОСОБЕННОСТИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА БЕРЕМЕННЫХ НА ФОНЕ ГЕСТАЦИОННОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

С. Петров¹, кандидат медицинских наук,
С. Серегин¹, доктор медицинских наук, профессор,
А. Клишкин²

¹Юго-Западный государственный университет, Курск

²Курский государственный медицинский университет

E-mail: spetrov77@list.ru

Изучены показатели врожденного иммунитета у женщин в III триместре беременности с острым гестационным пиелонефритом, хроническим пиелонефритом в стадии обострения и ремиссии. Определены: показатели компонентов комплемента C₃, C₄, C₁-ингибитор, фактор H; активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов периферической крови: фагоцитарный индекс, фагоцитарное число, индекс активности фагоцитов; активность кислородзависимых систем нейтрофилов периферической крови, которую исследовали в спонтанном и стимулированном тесте восстановления нитросинего тетразолия; функциональный резерв нейтрофилов, лактоферрин.

Ключевые слова: система комплемента; врожденный иммунитет; неосложненный пиелонефрит; кислородзависимая система нейтрофилов; активность фагоцитоза.

Хронический пиелонефрит в структуре экстрагенитальной патологии беременных занимает ведущее место (определяется у 48–54% пациенток). Он осложняет течение беременности и родов, является одним из пусковых механизмов гестоза, кровотечения в родах, приводит к невынашиванию беременности и перинатальной заболеваемости и смертности [1–3]. Коварство серозных форм пиелонефрита во время беременности связано с латентностью их течения, трудностью диагностики и медленным развертыванием клинической картины.

К развитию острого гестационного пиелонефрита predisposing снижением тонуса верхних отделов мочевых путей вследствие повышенного содержания прогестерона, оказывающего дилатационное действие на гладкую мускулатуру мочеточников, а также сдавления мочеточников увеличенной в размерах маткой и наличие очага инфекции в организме [4–6, 8].

Несмотря на относительно подробное изучение данной проблемы, в литературе отсутствуют указания на возможность прогнозирования осложнений для матери и плода, что нередко приводит к запоздалой диагностике и несвоевременной терапии.

Если сложностей с лечением гнойных форм пиелонефрита сегодня не возникает, то говорить о дифференцированном подходе к лечению серозных форм в период как обострения, так и ремиссии пока не приходится [7, 9].

Диагностика гнойных и гнойно-деструктивных форм пиелонефрита не в пример легче, чем дифференциальная

диагностика и определение степени тяжести серозного пиелонефрита [3, 8, 12].

Инфекционные факторы воспалительной патологии почек запускают целый каскад реакций, прежде всего — иммунных, на системном и местном уровнях [3, 10, 11]. Поэтому актуальны изучение клинико-иммунологических показателей, иммунологического статуса беременных с разными клиническими формами пиелонефрита, поиск новых методов доклинической диагностики, иммунологической коррекции и профилактики осложнений у таких пациенток.

Нами изучены показатели врожденного иммунитета у беременных с разными формами неосложненного пиелонефрита. В ходе работы решались следующие задачи:

- изучить показатели системы комплемента; выявить изменения активности и интенсивности фагоцитоза периферической крови;
- определить показатели активности кислородзависимых систем нейтрофилов крови.

Комплексно обследованы 190 беременных; основную группу (n=150) составили женщины с диагностированным неосложненным пиелонефритом, контрольную (n=40) — здоровые беременные. Обследование проводилось на 32–34-й неделе беременности.

В основу деления основной группы на подгруппы было положено наличие у обследуемых неосложненной формы пиелонефрита по классификации А.Я. Пытеля и С.Д. Голигорского (1977). 1-ю подгруппу (n=54) составили женщины с гестационным пиелонефритом, выявленным впервые во время беременности; 2-ю (n=40) — с хроническим пиелонефритом в стадии обострения; 3-ю (n=56) — с хроническим пиелонефритом в стадии ремиссии.

Обследуемые были в возрасте 22–29 лет, у всех женщин беременность была одноплодной и завершилась своевременным рождением живых детей без пороков развития. Критериями включения в исследование явились отсутствие органической патологии органов мочевыделительной системы, острой инфекционной патологии, специфической инфекции и инфекции, передаваемой половым путем. В исследование не включали женщин с хроническими экстрагенитальными очагами воспалительной патологии в стадии обострения.

Обследование включало в себя определение клинико-анамнестических характеристик течения беременности, лабораторную диагностику воспалительной патологии почек и исследование показателей врожденного иммунитета.

Содержание в плазме крови C₃-, C₄-компонентов комплемента, фактора H, C₁-ингибитора определяли с помощью набора реагентов ProCоп методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов периферической крови оценивали по фагоцитарному индексу (ФИ), фагоцитарному числу (ФЧ) и индексу активности фагоцитоза (ИАФ; Медведев А.Н. и Чаленко В.В., 1991; Фримель Г., 1987). Содержание лактоферрина устанавливали путем твердофазного ИФА на тест-системах Лактоферрин-стрип, активность кислородзависимых систем нейтрофилов — по реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ, спонтанного и стимулированного зимозаном — НСТсп., НСТст.) с расчетом функционального резерва нейтрофилов (ФРН; Виксман М.Е. и Маянский А.Н., 1979; Щербаков В.И., 1989).

Результаты подвергали компьютерному статистическому анализу с использованием t-критерия Стьюдента.

Из соматических заболеваний до беременности в основной группе следует отметить хроническую железодефицитную анемию у 105 (70±5,3%) пациенток, заболевания эндокринной системы – у 54 (36,0±4,7%), артериальную гипертензию разного генеза – у 27 (18,0±5,7%), заболевания органов дыхания – у 24 (16,0±5,2), желудочно-кишечного тракта – у 39 (26,0±4,4%). Большинство беременных с хроническим пиелонефритом до наступления данной беременности страдали анемией. Средняя длительность заболевания почек у них составила 13,5±4,4 года. Из заболеваний гениталий у беременных наиболее часто встречались воспалительные заболевания матки и придатков (у 35,0±5,2 – в основной группе и у 15,0±3,5% – в группе контроля; $p<0,05$). В основной группе частота невынашивания беременности составляла 14,0±3,5% (в контрольной – 10,0±4,6%; $p>0,05$).

Беременность у 34±4,5% женщин основной группы осложнялась развитием фетоплацентарной недостаточности (ФПН); в контрольной группе ФПН отмечена у 12,5±2,5% пациенток. Угрожающий выкидыш и угрожающие преждевременные роды в основной группе диагностированы у 44,6±4,8% женщин, в контрольной – у 20,0±3,6%, внутриутробное инфицирование – соответственно у 72,0±5,7 и 15,0±4,3%. Общий анализ мочи и анализ мочи по Нечипоренко выявили лейкоцитурию у 90,0±5,4% женщин основной группы. Бактериурия $\geq 10^5$ КОЕ/мл была у 66 (44,0±6,4%) беременных основной группы, преимущественно – в период обострения заболевания. При латентном течении пиелонефрита встречалась бактериурия 10^2 – 10^4 КОЕ/мл.

Наиболее частым возбудителем хронического пиелонефрита являлись *Escherichia coli* (у 66,0±5,2% пациенток), грамположительные стрептококки и стафилококки (у 24,0±4,5%), грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (у 10,0±3,5%); *Klebsiella* (у 6,0±2,2%) и пр. (*Enterobacter* spp., *Proteus*, *Candida* spp.); $p<0,05$.

При исследовании параметров системы комплемента периферической крови (табл. 1) выявлены более высокие показатели C_3 и C_4 у пациенток основной группы в сравнении с таковыми в контроле, причем максимальными они были в 1-й подгруппе (гестационный пиелонефрит) – соответственно 36,3±2,07 и 58,3±4,0 нг/мл. Во 2-й подгруппе (обострение хронического пиелонефрита) показатель C_3 достоверно не отличался от такового в 3-й подгруппе (хронический пиелонефрит в стадии ремиссии): соответственно 25,50±1,29 и 28,60±1,15 нг/мл ($p<0,05$). Содержание C_4 -комплемента во 2-й подгруппе было выше, чем в 3-й подгруппе: соответственно 53,4±2,4 и 40,5±2,6 нг/мл ($p<0,05$). Содержание C_1 -ингибитора в 1-й подгруппе (110,2±19,1 нг/мл) было ниже, чем в группе контроля (214,4±31,2 нг/мл), во 2-й подгруппе (241,2±39,3 нг/мл) и 3-й (235,3±42,2 нг/мл); $p<0,05$. Показатель фактора Н в основной группе был выше, чем в контроле, более чем в 5 раз; в контроле – 30,6±3,9 нг/мл; подгруппы основной группы по этому параметру достоверно не различались: в 1-й подгруппе – 166,5±19,3 нг/мл, во 2-й – 190,3±21,3 нг/мл; в 3-й – 177,3±24,1 нг/мл ($p<0,05$).

При исследовании активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофилов периферической крови (табл. 2) выявлено снижение всех показателей в основной группе по сравнению с контрольной ($p<0,05$).

При определении активности кислородзависимых систем нейтрофилов периферической крови (табл. 3) выявлено достоверное увеличение показателей лактоферрина в основной группе по сравнению с контрольной (789,7±87,1 нг/мг); максимальный показатель в 1-й подгруппе – 1518,3±244,2 нг/мг ($p<0,05$), во 2-й подгруппе – 1166,3±118,1 нг/мг, в 3-й – 905,0±91,6 нг/мг. Параметр НСТсп. ниже в 1-й подгруппе (13,5±1,09%), чем во 2-й, 3-й и в контроле (см. табл. 3). Показатели НСТст. в контроле и подгруппах основной группы не имели достоверных различий ($p>0,05$). ФРН был достоверно выше в 1-й подгруппе (9,6±1,05%) и 2-й (8,8±0,58%), чем в

Таблица 1

Показатели системы комплемента периферической крови

Показатель, нг/мл	Контрольная группа (1); n=40	Основная группа		
		впервые выявленный пиелонефрит (2); n=54	хронический пиелонефрит в стадии обострения (3); n=40	хронический пиелонефрит в стадии ремиссии (4); n=56
C_3	13,4±0,95 ^{*2,3,4}	36,3±2,07 ^{*1,3}	25,5±1,29 ^{*1,2}	28,6±1,15 ^{*1}
C_4	26,2±2,1 ^{*2,3,4}	58,3±4,0 ^{*1,4}	53,4±2,4 ^{*1,4}	40,5±2,6 ^{*1,2}
C_1 -ингибитор	214,4±31,2 ^{*2}	110,2±19,1 ^{*1,3,4}	241,2±39,3 ^{*2}	235,3±42,2 ^{*2}
Фактор Н	30,6±3,9 ^{*2,3,4}	166,5±19,3 ^{*2,3}	190,3±21,3 ^{*1,2}	177,3±24,1 ^{*1}

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: 1, 2, 3, 4 – нумерация групп, принятая для удобства; * – достоверность различий при $p<0,05$.

Таблица 2

Активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов периферической крови

Показатель	Контрольная группа (1); n=40	Основная группа		
		впервые выявленный пиелонефрит (2); n=54	хронический пиелонефрит в стадии обострения (3); n=40	хронический пиелонефрит в стадии ремиссии (4); n=56
ФИ, %	50,5±4,2 ^{*2,3,4}	23,2±0,41 ^{*1,4}	25,9±0,9 ^{*1}	28,7±0,6 ^{*1,2}
ФЧ, абс.	5,62±0,29	3,87±0,13	3,88±0,21	3,78±0,14
ИАФ	2,9±0,7 ^{*2,3,4}	1,02±0,03 ^{*1}	1,11±0,03 ^{*1}	1,15±0,06 ^{*1}

Таблица 3

Активность кислородзависимых систем нейтрофилов периферической крови

Показатель	Контрольная группа (1); n=40	Основная группа		
		впервые выявленный пиелонефрит (2); n=54	хронический пиелонефрит в стадии обострения (3); n=40	хронический пиелонефрит в стадии ремиссии (4); n=56
НСТсп., %	23,3±1,7* ²	13,5±1,09* ^{1,3,4}	19,3±2,1* ²	21,6±1,44* ²
НСТст., %	28,2±2,3	26,3±1,58	27,4±1,91	29,1±2,66
ФРН, %	5,8±0,14* ^{2,3}	9,6±1,05* ^{1,4}	8,8±0,58* ^{1,4}	5,1±0,3* ^{2,3}
Лактоферрин, нг/мл	789,7±87,1* ^{2,3}	1518,3±244,2* ^{1,3,4}	1166,3±118,1* ^{1,2}	905,0±91,6* ²

контроле (5,8±0,14%) и 3-й подгруппе (5,1±0,3%), где он был минимальным (p<0,05).

Результаты исследования позволяют проводить преморбидную диагностику воспалительной почечной патологии и выявить тип формирующегося во время беременности пиелонефрита. Появляется возможность прогнозировать гнойно-деструктивные осложнения и своевременно осуществлять профилактическое лечение. Системные иммунные изменения способствуют формированию патологии фетоплацентарного комплекса. Исходя из результатов исследования, можно оптимизировать ведение беременности, родов и послеродового периода.

Итак, проведенное исследование дает основания для следующих выводов:

- показатели компонентов комплемента у беременных с неосложненным пиелонефритом и нормально протекающей беременностью достоверно различаются; содержание C₃-, C₄-компонентов комплемента максимально в группе гестационного пиелонефрита, впервые выявленного во время беременности, а C₁-ингибитора – минимально;
- показатели активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофилов периферической крови в группе беременных с неосложненным пиелонефритом ниже, чем у пациенток с нормально протекающей беременностью, причем эти изменения наиболее выражены у беременных с впервые выявленным пиелонефритом;
- выявлена тенденция к увеличению активности кислородзависимых систем нейтрофилов у пациенток с пиелонефритом; наиболее выражены изменения содержания лактоферрина и функционального резерва нейтрофилов в группе беременных с гестационным пиелонефритом;
- изменения показателей врожденного иммунитета более выражены у беременных с гестационным пиелонефритом, впервые выявленным во время беременности, чем у беременных, страдающих хроническим пиелонефритом, обострившимся во время беременности; диагностическую ценность для определения клинического варианта пиелонефрита имеют следующие параметры: C₃-компонент комплемента; C₁-ингибитор; лактоферрин и показатель функционального резерва нейтрофилов.

Литература

1. Иремашвили В.В. Инфекции мочевыводящих путей: современный взгляд на проблему // Рус. мед. журн. – 2007; 15 (29): 2231–6.

2. Сафронова Л.А. Пиелонефрит и беременность // Рус. мед. журн. – 2000; 8 (18): 778–81.

3. Петров С.В., Серегин С.П., Кузьмин А.А. и др. Исследование цитокинового статуса при лечении серозного пиелонефрита во время беременности для систем принятия решений // Известия Юго-Западного государственного университета. – 2012; 2 (43): 56–60.

4. Авдошин В.П., Морозов С.Г., Соболев В.А. Оценка эффективности лечения острого гестационного пиелонефрита (с использованием магнитолазерной терапии) // Акушерство и гинекол. – 2005; 3: 12–3.

5. Бабаев В.А., Мазурская Н.М., Никольская И.Г. и др. Показатели центральной гемодинамики и сократительной функции миокарда в процессе родов у пациенток с хроническим вторичным пиелонефритом. // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2003; 3: 15–9.

6. Бабина М.Г. Особенности течения беременности, родов, состояния новорожденных у женщин с хроническим пиелонефритом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003.

7. Макаров О.В., Озолина Л.А., Сумеди Т.Н. Изменения показателей иммунитета у пациенток с невынашиванием беременности инфекционного генеза в первом триместре // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2008; 8 (6): 28–32.

8. Никольская И.Г., Новикова С.В., Микаелян А.В. и др. Беременность у пациенток с хроническим пиелонефритом: особенности цитокинового профиля. Материалы 2-го регионального научного форума «Мать и дитя». Сочи, 2008; 63.

9. Condron C., Toomey D., Casey R. et al. Neutrophil bactericidal function is defective in patients with recurrent urinary tract infections // Urol. Res. – 2003; 31 (5): 329–34.

10. Delzell J.-jr., Lefevre M. Urinary tract infections during pregnancy // Am. Fam. Physician. – 2000; 61:713–21.

11. Suman E., Gopalkrishna-Bhat K., Hegde B. Bacterial adherence and immune response in recurrent urinary tract infection // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2001; 75 (3): 263–8.

12. Shea K., Hilburger E., Baroco P. et al. Successful treatment of vancomycin-resistant enterococcus faecium pyelonephritis with daptomycin during pregnancy // Ann. Pharmacother. – 2008; 18: 211–8.

SPECIFIC FEATURES OF INNATE IMMUNITY IN PREGNANT WOMEN IN THE PRESENCE OF GESTATIONAL PYELONEPHRITIS

S. Petrov¹, Candidate of Medical Sciences; Professor S. Seregin¹, MD; A. Klimkin²

¹South-Western State University, Kursk

²Kursk State Medical University

Innate immunity parameters were studied in third-trimester pregnant women with acute gestational pyelonephritis, chronic pyelonephritis at exacerbation and remission. The authors determined the levels of complement components C₃, C₄, C₁ inhibitor, Factor H; the activity and intensity of peripheral blood neutrophil phagocytosis: phagocytic index, phagocytic number, phagocytic activity index; the activity of oxygen-dependent systems of peripheral blood neutrophils, which was examined in spontaneous and stimulated nitroblue tetrazolium tests; neutrophil functional reserve, and lactoferrin.

Key words: complement system, innate immunity, uncomplicated pyelonephritis, neutrophil oxygen-dependent system, phagocytic activity.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ НА ЮГЕ ХАБАРОВСКОГО КРАЯ

А. Мартыненко, кандидат медицинских наук,
Г. Томилка, доктор медицинских наук,
Ю. Сидельников, доктор медицинских наук
Дальневосточный государственный медицинский
университет, Хабаровск
E-mail: martalex1970@rambler.ru

Проанализированы данные об эпидемиологии геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) на юге Хабаровского края за последние 15 лет. Выявлены наибольшее число заболевших в осенне-зимний период, более частая регистрация ГЛПС среди мужчин, причем среди больных мужчин преобладали водители. Определена слабая положительная достоверная связь между возрастом и тяжестью течения ГЛПС.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, эпидемиология, сезонность, пол, возраст.

В Хабаровском крае основными резервуарами вирусов геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) являются полевая мышь (*Apodemus agrarius*), восточноазиатская мышь (*Apodemus peninsulae*), лесная азиатская мышь (*Apodemus speciosus*) [1, 2]. Это объясняет регистрацию на территории края заболевания, вызванного вирусом *Hantaan*. От грызунов к человеку ГЛПС передается посредством контактных и аэрогенных механизмов, которые реализуются воздушно-капельным, воздушно-пылевым, контактными путями. Кроме того, заболевание передается пищевым и водным путями. Трансмиссивный механизм передачи возбудителя на сегодня не считается убедительно доказанным, хотя в прошлом не исключался [2].

На территории Хабаровского края регистрируются 2 сезонных подъема заболеваний ГЛПС: весенне-летний (май, июнь, июль) — на него приходится 10–15% всех случаев заболевания и осенне-зимний (октябрь, ноябрь и декабрь) — до 70% заболеваемости [3]. Сходная картина наблюдалась и в сельской местности Приморского края [4], в то время как в городах максимальное число заболевших (59,4%) приходилось на февраль–май с пиком в марте (23,7%) [2].

В соседних районах Китая также отмечают 2 подъема заболеваемости ГЛПС, вызванной вирусом *Hantaan*, с основным пиком в ноябре. В то же время заболеваемость ГЛПС, вызванной вирусом *Seoul*, регистрируется в течение всего года с небольшим подъемом с декабря по май [5]. Совсем другая картина — в Европе. Так, в Сербии максимальная заболеваемость заре-

гистрирована с мая по сентябрь: на этот период приходится до 76,3% случаев ГЛПС [6].

На долю жителей сельской местности в Хабаровском крае приходится 50,40–60,25% больных [2, 3], в Приморском крае — 73,7% [7]. По многолетним данным разных исследователей, значительно чаще болеют мужчины. Так, в Хабаровском крае доля мужчин среди больных составляет 64,8–70,0% [2, 3], в Приморском крае — 85,6% [7], в Среднем Поволжье — около 90% [8]. Среди заболевших ГЛПС высок удельный вес лиц трудоспособного возраста. Так, в Хабаровском крае на возраст 20–40 лет приходится 46,8% больных [3], а в Приморском — 62,4% [7]. Подобная эпидемиологическая картина наблюдается и в европейских очагах ГЛПС [6].

В сельской местности наиболее часто заболевают животноводы, полеводы, кормозаготовители, охотники, лесорубы, механизаторы, пчеловоды, фермеры [3, 4]. Горожане чаще заражаются при выезде в сельскую местность (дача, охота, рыбалка и т.д.) [2].

Ниже представлены результаты эпидемиологического обследования 341 больного ГЛПС. Больные проходили стационарное лечение в клинике инфекционных болезней Дальневосточного государственного медицинского университета в 1999–2013 гг. Эпидемиологическое исследование осуществлялось с использованием ретроспективного и оперативного анализа [9]. Средние сроки обращения за медицинской помощью и госпитализации приведены в табл. 1.

Мужчины составили 80,37±2,03% заболевших, женщины — 19,63% (табл. 2). Средний возраст больных колебался от 15 до 72 лет (в среднем — 35,52±0,67 года): у мужчин — 35,25±0,68 года, женщин — 36,61±1,41 года.

Тяжесть течения ГЛПС оценивали разработанным нами методом на основе формулы Байеса с использованием диагностических коэффициентов [10]. Легкое течение заболевания наблюдалось у 16,72% больных, среднетяжелое — у 48,09%, тяжелое — у 35,19%.

У всех больных диагноз был подтвержден серологическим методом. Для диагностики ГЛПС использовали метод флюоресцирующих антител. Серологические исследования проводили в вирусологической лаборатории Хабаровской противочумной станции.

При анализе заболеваемости ГЛПС выявлена ее выраженная сезонность (рис. 1). Отмечались 2 сезонных подъема: весенне-летний и осенне-зимний; 1-й подъем приходился на май, июнь и июль (11,26% заболевших); 2-й начинался в сентябре, достигал максимума в ноябре и заканчивается в январе. На него приходилось 83,77% заболеваемости ГЛПС. Минимальная заболеваемость зарегистрирована в марте (0,79%), максимальная — в ноябре (34,03%).

Таблица 1
Сроки обращения за медицинской помощью и госпитализации больных ГЛПС в зависимости от степени тяжести заболевания (M±m)

Показатель	Все больные, n=341	Течение заболевания		
		тяжелое; n=120	среднетяжелое; n=164	легкое; n=57
День обращения за медицинской помощью	3,65±0,10	3,72±0,15	3,55±0,13	3,66±0,28
День госпитализации	6,25±0,12	5,97±0,18	5,98±0,14	7,07±0,37

Таблица 2

Социологическая и эпидемиологическая характеристики больных ГЛПС; % (M±m)

Показатель	Все больные, n=341	Тяжесть течения заболевания		
		тяжелое; n=120	среднетяжелое; n=167	легкое; n=54
Возраст, годы	35,52±0,67	37,68±1,20*	33,84±0,97	33,87±1,71
Мужчины	80,37±2,03	82,64±3,44	79,41±3,10	76,67±5,46
Женщины	19,63±2,03	17,36±3,44	20,59±3,10	23,33±5,46
Городские жители	59,16±2,51	60,33±4,45	59,41±3,77	50,0±6,45
Сельские жители	40,84±2,51	39,67±4,45	40,59±3,77	50,0±6,45
Проживающие в благоустроенных квартирах	72,51±2,28	72,73±4,05	75,60±3,31**	60,0±6,32
Проживающие в неблагоустроенных квартирах	27,49±2,28	27,27±4,05	24,40±3,31**	40,0±6,32
Проживающие в деревянных домах в частном секторе	18,85±2,00	18,18±3,51	17,75±2,94**	26,67±5,71
Контактировавшие с грызунами:	79,32±2,07	82,64±3,44	81,18±3,00	71,67±5,82
в том числе на работе	35,34±2,45	38,02±4,41	36,47±3,69	25,0±5,59
Имеющие огород (дачу)	34,03±2,42	37,19±4,39	29,41±3,49	35,0±6,16
Проводившие сухую уборку	12,83±1,71	14,05±3,14**	15,29±2,76**	3,33±2,32
Имеющие подсобное хозяйство	14,66±1,81	12,40±3,00	15,88±2,80	21,67±5,32
Убиравшие картофель	11,26±1,62	13,22±3,08	10,59±2,56	6,67±3,22
Контактировавшие с сеном	10,99±1,60	9,92±2,72	11,18±2,42	18,33±5,00
Контактировавшие с комбикормом	6,54±1,60	7,44±2,39	8,24±2,11	3,33±2,32
Отдыхавшие в лесной пригородной зоне	3,93±0,99	3,31±1,63	3,53±1,42	3,33±2,32
Городские жители, приезжающие на сельскохозяйственные работы	4,19±1,02	2,48±1,41	6,47±1,89	3,33±2,32
Работающие на ферме	7,07±1,31	5,79±2,12	8,24±2,11	6,67±3,22
Бывавшие в тайге	9,95±1,53	9,92±2,72	10,0±2,30	6,67±3,22
Бывавшие на охоте	4,19±1,02	4,96±1,97**	5,88±1,80**	0,0±0,00
Бывавшие на рыбалке	2,88±0,86	2,48±1,41	3,53±1,42	1,67±1,65
Жившие в зимовье	2,88±0,86	3,31±1,63**	2,94±1,30**	0,0±0,00
Жившие в палатке	3,14±0,89	2,48±1,41	4,71±1,62	1,67±1,65
Бравшие мышей руками	2,88±0,86	1,65±1,16	4,71±1,62	1,67±1,65
Видевшие испорченные грызунами продукты	4,45±1,06	6,61±2,26	3,53±1,42	3,33±2,32
Евшие испорченные грызунами продукты	2,36±0,78	3,31±1,63*	2,94±1,30*	0,0±0,00

Примечание. Достоверность различий: * – между больными с тяжелым и среднетяжелым течением ГЛПС; ** – между больными с тяжелым и легким, среднетяжелым и легким течением ГЛПС.

Чаще ГЛПС болели городские жители (59,16±2,51%). Распределение больных по возрасту представлено на рис. 2.

Выявлено, что в благоустроенных квартирах проживали >2/3 больных ГЛПС, в деревянных неблагоустроенных домах – 105 (27,49%) человек, из них 72 имели дом в частном секторе (часть городской территории, застроенной одноэтажными деревянными домами), в котором они жили постоянно. В деревню к родственникам, которые проживали в деревянных домах, выезжали 8,12% больных.

Контакт с грызунами не исключали 79,32% больных. Видели мышей дома 26,7% заболевших, на работе – 35,34%; 25 (6,54%) заболевших имели гараж, при этом 21 (84%) отмечал наличие в гараже грызунов.

Держали подсобное животноводческое (крупный рогатый скот, свиней) и (или) птицеводческое хозяйство (кур, уток) 14,66% больных. В помещениях, где содержались до-

машние животные (в основном – деревянные строения с земляным полом), 11,26% видели грызунов; 10,99% больных кормили домашних животных сеном, 6,54% – комбикормом, который хранили чаще открытым способом в металлических бочках, а 3,66% больных – сеном и комбикормом. Обычно больные указывали на наличие грызунов в бочках для хранения комбикорма.

Имели дачи или огороды и регулярно работали на них 34,03% больных, и около 2/3 видели на своих участках или в дачных домиках грызунов и (или) следы их пребывания: мышинные гнезда, помет, испорченные продукты питания. Практически все больные периодически проводили сухую уборку дачных строений, укрывали осенью длительно хранящейся ветошью плодово-ягодные культуры, перетряхивали мешки и т.п. Каждый 9-й заболевший ГЛПС участвовал в уборке картофеля и (или) его транспортировке до места

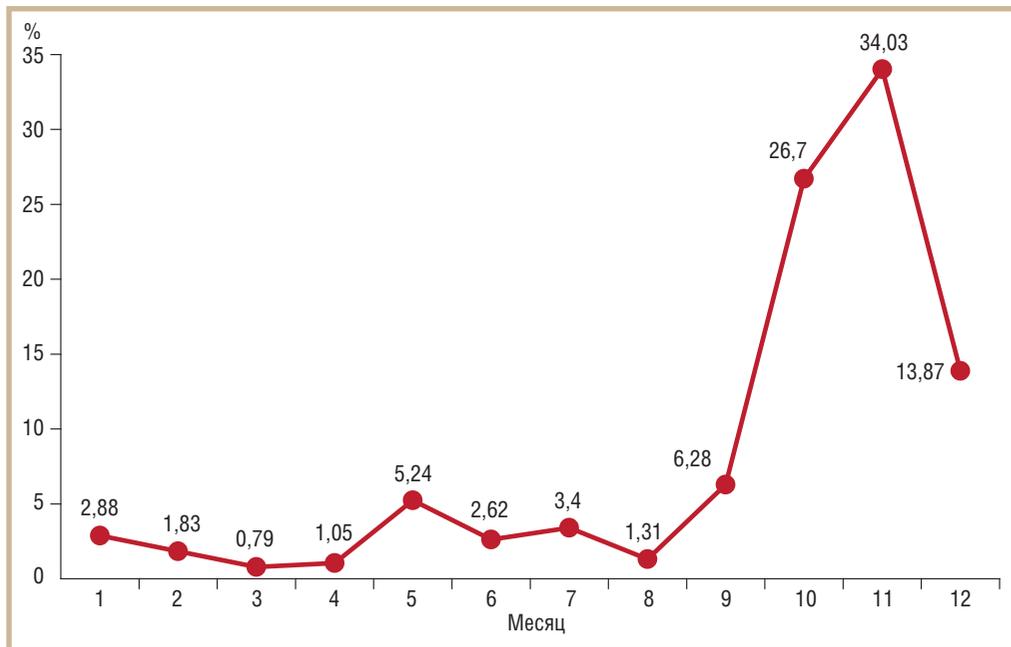


Рис. 1. Распределение заболеваемости ГЛПС по месяцам

хранения. Хранили продукты и припасы на зиму в подполе 64 человека из 68 опрошенных и у 56,25% в подполе жили грызуны.

Как отмечалось ранее, 35,34% больных видели грызунов и (или) следы их пребывания на рабочем месте. Чаше с грызунами встречались рабочие животноводческих ферм и птицефабрик, люди, служебные помещения которых находятся в подвалах домов, работники продуктовых баз, а также профессиональные водители в гаражах. Регулярно питались на рабочем месте при наличии там грызунов 4,71% заболевших; 30,63% всех заболевших ГЛПС (86,67% всех больных, видевших грызунов на рабочем месте) питались в столовых или на рабочем месте нерегулярно (не чаще 1 раза в неделю).

До заболевания выезжали в лес 9,95% больных, где охотились на диких зверей и птиц (4,19%), собирали грибы, ягоды, дикорастущие растения (2,36%), работали вальщиками леса, пчеловодами, охотниками (1,83%), рыбачили на

таежных реках (1,57%); ловили рыбу в пойме реки Амур 1,31% больных. Эта категория заболевших проживала в деревянных домах (3,93% всех заболевших), зимовьях (2,88%), палатках (3,14%). Все больные отмечали большое количество грызунов в этих жилищах. Пищевые продукты обычно хранили открытым способом в доступных для грызунов местах. Заболевшие отмечали, что грызуны бегали по столу, портили пищевые продукты. В зимовьях было много мышинного помета. Кроме того, практически все заболевшие проводили сухую уборку в зимовьях, перетряхивали старую одежду, которая там хранилась. Особенностью заболевания ГЛПС при проживании в зимовьях и палатках можно считать групповой характер заболевания.

Так, в общей сложности заболели 8 человек (50% всех выезжавших на охоту). Из них 4 человека болели тяжелой формой ГЛПС, а один умер, несмотря на раннюю госпитализацию, интенсивную терапию и проведение сеансов гемодиализа. Остальные перенесли заболевание в среднетяжелой форме.

Интересным представляется случай группового заболевания ГЛПС 3 жителей Хабаровска, которые выезжали в составе группы спелеологов к пещерам южного Сихотэ-Алия. Заболевшие отмечали большое количество мышей как в пещерах, так и в палатках, в которых они отдыхали. Все они перенесли заболевание в среднетяжелой форме; 3,93% больных ГЛПС в сроки инкубационного периода выезжали в лесную пригородную зону на пикник или для сбора грибов и ягод.

Видели испорченные грызунами продукты 4,45% всех заболевших, при этом >50% из них употребляли эти продукты в пищу.

Брали мышей руками (вынимали из мышеловки, играли) 2,88% заболевших.

Интересны данные корреляционного анализа между тяжестью ГЛПС и ее эпидемиологическими факторами. Слабая достоверная связь ($p < 0,05$) выявлена между тяжестью заболевания и возрастом (+0,14); не выявлено достоверной связи между тяжестью заболевания и полом, сезоном года, местом жительства (город, село), днем обращения за медицинской помощью и госпитализации в стационар.

При изучении связи заболеваемости ГЛПС с профессией (табл. 3) установлено, что чаще болели представители рабочих специальностей – 36,91% больных; 1/4 этой группы составили водители (каждый 10-й заболевший ГЛПС), а 1/5 – слесари. Реже болели представители других рабочих специальностей – рабочие и плотники (по 1,83% всех заболевших), сварщики (1,57%) и крановщики (1,31%). Часто ГЛПС болели неработающие граждане трудоспособного возраста – 36 (9,42%) человек, в том числе 3 инвалида, 3 женщины, находящиеся в декретном отпуске, и 1 осужденный, причем удельный вес этой группы значительно

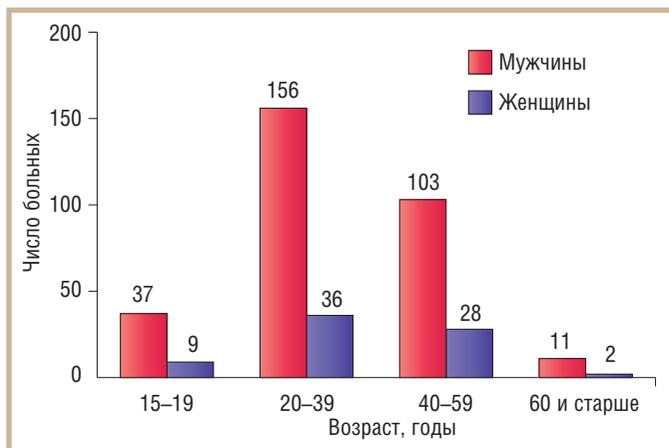


Рис. 2. Распределение больных ГЛПС по возрасту

увеличился по сравнению с таковым в предыдущих исследованиях [10]. Неработающие граждане нетрудоспособного возраста реже болели ГЛПС (пенсионеров – 3,40%, школьников – 2,62%). Примерно с одинаковой частотой заболели ГЛПС студенты среднепрофессиональных и высших учебных заведений (7,85% всех заболевших), инженерно-технические работники (7,59%), работники сферы обслуживания (6,54%).

Относительно высокая заболеваемость отмечалась среди работников животноводческих ферм (доярок, скотников, свинок и т.д.) – 4,19% всех больных, полеводческих (3,40%) и лесных хозяйств (1,83%), птицефабрик (1,57%). Редко заболели ГЛПС руководящие работники различных уровней, а также сотрудники УВД, работники охранных структур (сторожа, охранники, инкассаторы, стрелки ВОХР) и военнослужащие.

Профессия	Число больных; абс. (%)
Рабочие: в том числе водители слесари	141 (36,91±2,47) 39 (10,21±1,55) 25 (6,54±1,26)
Работники полеводческих хозяйств: в том числе трактористы	13 (3,40±0,93) 9 (2,36±0,78)
Рабочие животноводческих хозяйств: в том числе доярки скотники свиноводы	16 (4,19±1,03) 4 (1,05±0,52) 4 (1,05±0,52) 2 (0,52±0,37)
Работники птицефабрики	6 (1,57±0,64)
Работники лесного хозяйства: в том числе пчеловоды профессиональные охотники	7 (1,83±0,69) 4 (1,05±0,52) 2 (0,52±0,37)
Инженерно-технические работники: в том числе инженеры	29 (7,59±1,84) 13 (3,40±0,93)
Работники сферы обслуживания: в том числе работники магазинов (завмаги, продавцы, рабочие, кассиры)	25 (6,54±1,26) 10 (2,62±0,82)
Медицинские работники	5 (1,31±0,58)
Работники творческих профессий	5 (1,31±0,58)
Преподаватели школ и вузов	3 (0,79±0,45)
Директора и заместители директоров	15 (3,93±0,99)
Сотрудники УВД (милиционеры, следователи)	8 (2,09±0,73)
Сторожа, охранники, инкассаторы, стрелки ВОХР	6 (1,57±0,64)
Военнослужащие	6 (1,57±0,64)
Матросы, мотористы-рулевые	4 (1,05±0,52)
Неработающие граждане трудоспособного возраста (в том числе женщины, находящиеся в декретном отпуске, инвалиды, осужденные)	36 (9,42±1,49)
Студенты учебных заведений: высших среднеспециальных	30 (7,85±1,38) 14 (3,66±0,96) 16 (4,19±1,03)
Пенсионеры	13 (3,40±0,93)
Школьники	10 (2,62±0,82)
Другие	8 (2,09±0,73)

Таким образом, ГЛПС регистрируется преимущественно среди работоспособного населения, однако обращает на себя внимание увеличение доли среди заболевших неработающих граждан работоспособного возраста.

Таким образом, исследование показало, что:

- на юге Хабаровского края отмечаются 2 сезонных подъема заболеваемости ГЛПС; пик заболеваемости приходится на ноябрь;
- наиболее часто ГЛПС регистрируется среди трудоспособного населения; подавляющее большинство заболевших были представителями рабочих специальностей, среди которых 1-е место заняли водители; обращает на себя внимание увеличение доли среди заболевших неработающих граждан работоспособного возраста;
- анализ корреляции между степенью тяжести ГЛПС и разными эпидемиологическими факторами выявил слабую достоверную связь ($p < 0,05$) между тяжестью течения заболевания и возрастом (+0,14); не определено достоверной связи между тяжестью течения заболевания и полом, сезоном года, местом жительства (город, село), днем обращения за медицинской помощью и госпитализации в стационар.

Литература

1. Иванов Л.И., Здановская Н.И., Ткаченко Е.А. Изучение циркуляции возбудителя геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) в Хабаровском крае. Природноочаговые инфекции Дальнего Востока / Хабаровск, 1989; с. 33–8.
2. Ковальский Г.С. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 1998; 68 с.
3. Сидельников Ю.Н. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом на юге Хабаровского края / Хабаровск: Из-во ИПКСЗ, 2005; 156 с.
4. Слонова Р.А., Ткаченко Е.А., Иванис В.А. и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / Владивосток: ОАО «Примполиграфкомбинат», 2006; с. 57–96.
5. Li Y., Ruo S., Tong Z. et al. A serotypic study of hemorrhagic fever with renal syndrome in rural China // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 1995; 52 (3): 247–51.
6. Zivaljevic V., Adanja B., Obradovic M. et al. Epidemiologic characteristics of hemorrhagic fever with renal syndrome in Serbia 1979–1992 // Vojnosanit. Pregl. – 1995; 52 (2): 142–5.
7. Слонова Р.А., Компанец Г.Г., Астахова Т.И. и др. Эпидемиология Хантавирусной инфекции в очагах юга Дальнего Востока // Тихоокеанский мед. журн. – 1998; 1: 88–91.
8. Нафеев А.А. Эпидемиологические проявления геморрагической лихорадки с почечным синдромом в районе с активными природными очагами // Мед. паразитол. и паразитарные болезни. – 2009; 4: 26–30.
9. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней. Т. 1. Под ред. В.И. Покровского / М.: Медицина, 1993; 464 с.
10. Сидельников Ю.Н., Мартыненко А.Ю. Метод оценки тяжести течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом и его прогностическое значение // Дальневост. мед. журн. – 2003; 4: 23–6.

EPIDEMIOLOGY OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME IN THE SOUTH OF THE KHABAROVSK TERRITORY

A. Martynenko, Candidate of Medical Sciences; **G. Tomilka**, MD; **Yu. Sidelnikov**, MD
Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

The paper analyzes data on the epidemiology of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in the south of the Khabarovsk Territory in the past 15 years. There has been the largest number of those who fell ill in autumn and winter and a more frequent registration of HFRS in male patients with the drivers being prevalent among them. There was a weak positive significant correlation between age and the severity of HFRS.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, epidemiology, seasonality, gender, age.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Продолжается подписка на 2014 год.

Напоминаем, что подписаться на журнал «Врач»
вы можете в любом почтовом отделении РФ

По каталогу «РОСПЕЧАТЬ» — индекс 71425

По каталогу «ПОЧТА РОССИИ» — индекс 73289

По каталогу «ПРЕССА РОССИИ» — индекс 44461

1 раз в полгода у Вас есть возможность
при оформлении полугодовой подписки на комплекты,
состоящие из журналов

«ВРАЧ» и «МЕДИЦИНСКАЯ СЕСТРА»

(подписной индекс — 81746),

получить скидку 12%;

на комплекты **«ВРАЧ», «МЕДИЦИНСКАЯ СЕСТРА»
и «ФАРМАЦИЯ»**

(подписной индекс — 81747)

получить скидку 15%

Если Вы по каким-либо причинам
не оформили подписку
через подписные агентства,
обращайтесь непосредственно

в ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ «РУССКИЙ ВРАЧ»

в отдел подписки к Самойлову Геннадию Борисовичу

тел./факс: **8 (499) 246-79-83,**

электронная почта: **podpiska@rusvrach.ru**

Если Вы хотите получать журнал на свою электронную почту —
оформляйте подписку на электронную версию журнала в PDF-
формате на сайте **www.rusvrach.ru**

ЧЕРЕЗ АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ

АГЕНТСТВА

с любого месяца

«Информнаука»:

(495) 787-38-73

«Деловая Пресса»:

(495) 223-67-01

«Урал-Пресс-XXI»:

(495) 789-86-36

ООО «Пресса-Подписка»

(г. Калининград)

(4012) 46-02-73

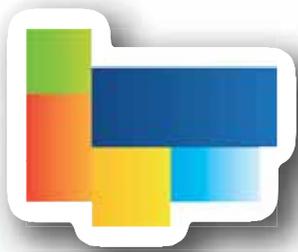
Журнал «ВРАЧ», следуя лучшим традициям отечественной медицины, сохраняет живую связь между наукой, медицинским образованием и практическим здравоохранением, продолжает знакомить читателей с новыми подходами к диагностике, профилактике и лечению наиболее распространенных заболеваний, с современными инновационными препаратами, расширяющими возможности врача-практика.

По-прежнему выходят как тематические номера, поскольку такой подход позволяет наиболее полно

и разносторонне осветить проблему, так и номера, адресованные клиницистам любого профиля. Для врачей, живущих в регионах, где часто не хватает медицинской литературы, «Врач» служит одним из немногих источников современной профессиональной информации.

Сохраняются наши постоянные рубрики: **«Актуальная тема», «Проблема», «Лекция», «Из практики», «Фармакология», «Фармакоэкономика»** и др.

Не забудьте подписаться на журнал: распространение — только по подписке!



АФОБАЗОЛ®

фабомотизол

ТЕРАПЕВТ ТРЕВОГИ

АФОБАЗОЛ® ПОЗВОЛЯЕТ ОПТИМИЗИРОВАТЬ ГИПОТЕНЗИВНУЮ ТЕРАПИЮ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ТРЕВОГОЙ¹

● амлодипин + эналаприл

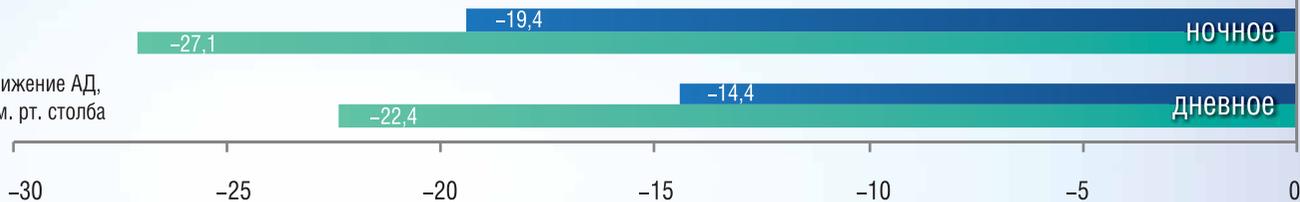
● Афобазол + амлодипин + эналаприл

Снижение Диастолического АД



Снижение Систолического АД

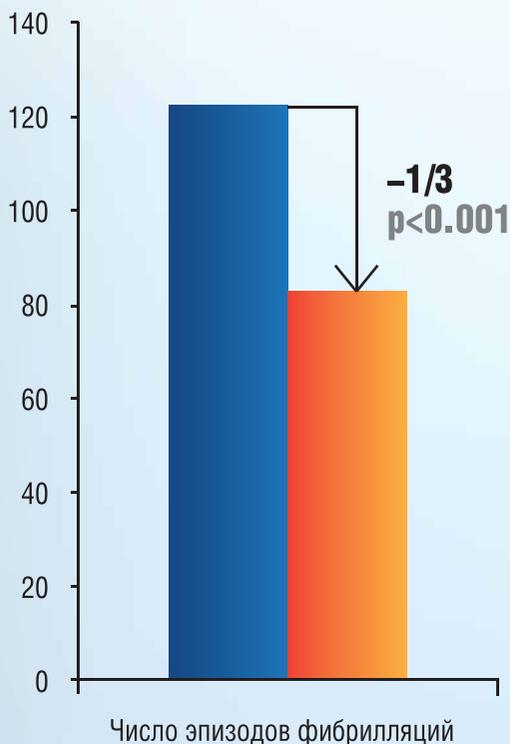
Снижение АД,
Мм. рт. столба



Афобазол способствует более эффективному снижению систолического и диастолического уровней АД²

Калинина С.Ю. и др. сравнительное рандомизированное исследование, n=128 с АГ II-III ст, 2009

АФОБАЗОЛ® СПОСОБСТВУЕТ СНИЖЕНИЮ ЧАСТОТЫ ПАРОКСИЗМАЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЙ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРИТМИЯМИ И ТРЕВОГОЙ³



● Пропафенон

● Пропафенон + Афобазол

Афобазол достоверно уменьшает частоту пароксизмальных фибрилляций предсердий (на 33%), среднее время купирования пароксизма (98 мин vs 110 мин.) и количество обращений за медицинской помощью.

Татарский Б.А. и др. 2007 сравнительное исследование 17 недель, n=65

1. Медведев В.Э. Архив внутренней медицины. 2013, №3(11).
2. Калинина С.Ю. Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. Бехтерева. 2009, №4, С. 37-42.
3. Татарский Б.А. РМЖ. 2007, Т.15, №9. С. 760-766.

ОАО "Отисифарм" www.otcpharm.ru
Рег.уд.: ЛС-000861 от 04.04.11 г.

OTC Pharm
ОТИСИФАРМ

Информация для специалистов здравоохранения.
ПОЛНУЮ ИНФОРМАЦИЮ ПО ПРЕПАРАТУ СМОТРИТЕ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Диакарб®

Уникальный системный
ингибитор карбоангидразы

Новая упаковка
30 ТАБЛЕТОК



На правах рекламы

Для эффективного лечения ликвородинамических нарушений и внутричерепной гипертензии

- Важный компонент комплексной терапии острой ЧМТ и отдаленных последствий
- Долгосрочный опыт эффективного применения



П №01-4889/01-2003