

Уральский Медицинский Журнал

www.urmj.ru

Специализированный научно-практический журнал

Неврология

ISSN 2071-5943

Гигиена и эпидемиология

Психиатрия

Интенсивная терапия

Гастроэнтерология

Педиатрия

Кардиология

Хирургия

Стоматология

Перинатология

Пульмонология

Урология. Нефрология

Акушерство. Гинекология

Сборник статей

- Организация здравоохранения
- Кардиология
- Ревматология
- Неврология
- Интенсивная терапия
- Гастроэнтерология
- Профпатология
- Стоматология
- Офтальмология
- Наркология
- Акушерство и гинекология
- Анестезиология

№10 (75)'10

www.urmj.ru



Специализация:

Медицина, медицинская информация
для специалистов

Свидетельство о регистрации

ПИ №77-16740 от 10 ноября 2003 г.
Выдано Министерством РФ по делам
печати, телерадиовещания и средств
массовой информации

«Решением Президиума Высшей
аттестационной комиссии
Минобрнауки России от 19 февраля
2010 года №6/6 «Уральский
медицинский журнал» вошёл в
Перечень ведущих рецензируемых
научных журналов и изданий, в
которых должны быть опубликованы
основные научные результаты
диссертации на соискание ученой
степени доктора и кандидата
наук Высшей аттестационной
комиссии»»http://vak.ed.gov.ru.

Издатель

ООО «Уральский Центр Медицинской
и Фармацевтической Информации»

ГОУ ВПО «Уральская государственная
медицинская академия» Росздрава

Редакция

Главный редактор: Лещенко И.В.

Редактор номера:

Шалаев С.В.

Технический директор: Сусоева А.В.

Сот.: 8-912-28-909-75

E-mail: urmj@newhospital.ru

Дизайн и верстка

Гулливёр Медиа Групп

Адрес редакции:

620109, Екатеринбург, ул. Заводская, 29.

www.urmj.ru Воспроизведение любой
части настоящего издания в любой
форме без разрешения издательства
запрещено. Мнение редакции
может не совпадать с точкой зрения
авторов публикуемых материалов.
Ответственность за содержание рекламы
несут рекламодатели.

Чтобы связаться с авторами
материалов, опубликованных в
журнале, напишите по адресу:
autor-urmj@newhospital.ru

Подписано в печать 20.09.2010 года

Тираж 2000 экз. Заказ №90648

Типография

Филиал «Березовская типография»
ГУП СО «МЦЗ», г. Березовский,
ул. Красных Героев, 10.
Тел.: (34369) 4-89-11

Подписку на «Уральский медицинский
журнал» можно оформить почтовым
отделением по каталогу «Газеты и
журналы» агентства «Роспечать».
Подписной индекс: 18014

Цена свободная

Уважаемые коллеги, заметили
в журнале типографский брак?
обязательно сообщите нам:
urmj@newhospital.ru!

Обзор литературы пульмонология

Бобылева З. Д.
Современные взгляды на этиологию, эпидемиологию, клиническое
течение, ди-агностику, лечение, прогноз и качество жизни при
легионеллезной пневмонии (обзор литературы)5

Обзор литературы гепатология

Фрезе Е. Б., Хлынов И. Б., Лисовская Т.В.
Противовирусная терапия хронического гепатита С: достижения и
проблемы. Прогноз ее эффективности (обзор литературы)19

Обзор литературы кардиология

Липченко А.А., Бакулева Т.А., Архипов М.В.
Особенности антитромботической терапии при сочетании острого
коронарного синдрома и фибрилляции предсердий26

Кардиология

Хлынова О.В., Туев А.В., Кокаровцева Л.В., Китаева Е.А.
Структурно-функциональное состояние миокарда у больных
артериальной гипертензией, ассоциированной с гастроэзофагеальной
рефлюксной болезнью37

Шалаев С.В., Сафиуллина З.М., Рейтблат О.М., Мальцева О.В.
Сравнительная оценка прогностической ценности моделей GRACE, TIMI,
PURSUIT в стратификации риска коронарных осложнений у больных
острым коронарным синдромом без стойких подъемов сегмента ST42

Кремнева Л. В., Нелаев В. С., Ефанов Ю.М.,
Абатурова О. В., Крючев Н. В., Гибельгаус М.А.
Предикторы периперационного инфаркта миокарда в связи с хирургической
реваскуляризацией миокарда у больных хронической ИБС47

Муравьев С.А., Дмитриева О.А., Оконецникова Н.С., Макарова Г.А.
Эффективность метода разгрузочно-диетической терапии у больных с
гипертонической нефропатией52

Акинина С. А.
Влияние постпроцедурного повышения тропонина Т на исходы ИБС
после чрескожных коронарных вмешательств (по данным многолетнего
проспективного наблюдения)58

Ревматология

Журавлева М.О., Багирова Г.Г.
Клиника и диагностика реактивного артрита65

Иванов Д.В., Гусев Е.Ю., Соколова Л.А., Журавлёва Ю.А., Плеханова Н.О.
Сравнительная характеристика системной воспалительной реакции при
анкилозирующем спондилите и ревматоидном артрите72

Неврология

Шестаков В.В., Старикова Н.Л.
Патогенетические механизмы регуляции тригеминальной ноцицептивной
системы при мигрени76

Старикова Н.Л., Ларинова Т.И.
Качество жизни при головных болях, осложненных лекарственным
абусом, и эффективность терапии79

Рыльский А. В.
Диагностика двигательных нарушений у больных рассеянным склерозом83

Гастроэнтерология

Смагина Н.В.
Анализ заболеваемости язвенной болезнью желудка и
двенадцатиперстной кишки в Челябинской области, прогнозирование
динамики ее развития86

Гепатология

Голик О.О.
Особенности дислипидемии при стеатогепатите и хроническом вирусном
гепатите С92

Редакционная коллегия журналаБурлева Елена Павловна
(Екатеринбург)Гринберг Лев Моисеевич
(Екатеринбург)Журавлев Владимир Николаевич
(Екатеринбург)Ковалев Владислав Викторович
(Екатеринбург)Лесняк Ольга Михайловна
(Екатеринбург)Лещенко Игорь Викторович
(Екатеринбург)Обосколова Татьяна Анатольевна
(Екатеринбург)Поташева Ангелина Петровна
(Екатеринбург)Руднов Владимир Александрович
(Екатеринбург)Царькова Софья Анатольевна
(Екатеринбург)Шалаев Сергей Васильевич
(Тюмень)Долгушин Илья Ильич
(Челябинск)Жолудев Сергей Егорович
(Екатеринбург)Назаров Андрей Владимирович
(Екатеринбург)**Редакционный совет**

Голубев Д. Н. (Екатеринбург)

Журавлев В. П. (Екатеринбург)

Игнатов Г. Л. (Челябинск)

Ковтун О. П. (Екатеринбург)

Кутелов С.М. (Екатеринбург)

Липченко А. А. (Екатеринбург)

Медведева И. В. (Тюмень)

Мотус И. Я. (Екатеринбург)

Ортенберг Э. А. (Тюмень)

Прохорова Л. В. (Екатеринбург)

Прудков М. И. (Екатеринбург)

Романенко В. А. (Челябинск)

Ронь Г. И. (Екатеринбург)

Шилко В. И. (Екатеринбург)

Юшков В. В. (Пермь)

Останко В.Л., Шахрай Д.В., Белобородова Е.В., Гибадулина И.О., Белобородова Э.И., Чернова М.А., Захаренко И.В., Чвырина Д.В., Моргунов Е.С.
Состояние желчевыводящей системы при хронических гепатитах различной этиологии97**Организация здравоохранения**Савинова Т. Л., Рожкова Л. В., Чередниченко А. М.,
Царькова С. А., Ксенофонтова О. Л.
Эпидемия гриппа А (H1N1) в городе Екатеринбурге в 2009 году и организация противозидемических мероприятий101Калева Н.Г., Калев О.Ф., Волосников Д.К., Миронов В.А.
Типологическая классификация групп здоровья школьников с сочетанной патологией и поведенческими факторами риска108Хромцова О.М., Оранский И.Е.
Качество жизни и типы отношения к болезни у пожилых пациентов с артериальной гипертензией113Камаев И.А., Леонова Е.С., Горынина О.А.
Алгоритм клинко-диагностических мероприятий по выявлению и мониторингу глаукомы у работников, обеспечивающих движение поездов119Хасанова Г.Н.
Медицинские технологии, корректирующие качество жизни рабочих алюминиевого производства123**Профпатология**Карпунина Н.С., Глебова С.А.
Состояние системы кровообращения у работников металлургического предприятия126Кабилова М.Ф.
Состояние тканей пародонта у рабочих производства стекловолокна ...129**Офтальмология**Коротких С.А., Борзунов О.И.
Клиническая оценка селективной лазерной трабекулопластики в сочетании с нейропротекторной терапией у пациентов с открытоугольной глаукомой131**Наркология**Ф.З. Шакуров, Кривулин Е.Н., Байнова Н.А.
Факторы, определяющие эффективность комплексного лечения алкоголизма в условиях анонимной амбулаторной медицинской помощи134**Акушерство и гинекология**Клементе Апумайта Х.М., Гречканев Г.О.
Воздействие озono- и гипербаротерапии на показатели гемостаза, иммунитета, перекисного окисления липидов у беременных с субкомпенсированной хронической плацентарной недостаточностью137Клементе Апумайта Х.М., Гречканев Г.О.
Воздействие озono- и гипербаротерапии на показатели фетоплацентарного кровотока, гормонопродуцирующую функцию плаценты и ее морфологию у беременных с субкомпенсированной хронической плацентарной недостаточностью142Чандра-Д`Мелло Р., Фаталиева Г.Г., Гречканев Г.О.
Коррекция некоторых показателей гомеостаза у больных с хроническими цервицитами при использовании общей магнитотерапии148**Анестезиология**Ураков А.Л., Уракова Н.А., Руднов В.А.,
Касаткин А.А., Соколова Н.В., Гаускнехт М.Ю.
Санационное и анестезиологическое термоконтрастирование и тепловизионное термографирование тканей паховой области при вагините и фимозе152**Гематология**Васильева Н.А., Рузов В.И., Балыкин М.В., Васильева Е.В.
Возможности коррекции тиреоидной дисфункции прерывистой гипобарической гипоксией157

Review. Pulmonology

- Bobyleva Z.D.
Modern views on etiology, epidemiology, clinical course, diagnosis, treatment, prognosis and life at legionella pneumonia (review)5

Review. Hepatology

- Freze E.B., Khlynov I. B., Lisovskaya T.V.
Antiviral therapy of chronic hepatitis C: achievements and problems. Efficiency prognosis (literature review)19

Review. Cardiology

- Lipchenko A.A., Bakuleva T.A., Arkhipov M.V.
Features of antithrombotic therapy of acute coronary syndrome in combination with atrial fibrillation26

Cardiology

- Khlynova O.V., Tuev A.V., Kokarovtseva L.V., Kitaeva E.A.
Structural-functional state of the myocardium in patients with arterial hypertension associated with gastroesophageal reflux disease37
- Shalaev S.V., Safiullina Z.M., Reitblat O.M., Maltseva O.V.
Comparative estimation of prognostic value of the models GRACE, TIMI, PURSUIT in risk stratification of coronary complications in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome42
- Kremneva LV, Nelayev VS, Yu.M.Efanov, O.V.Abaturova, M.A.Gibelgaus, N.V.Kryuchev
Predictors Perioperative Myocardial Infarction in connection with revascularization Infarction in patients with chronic coronary artery disease ...47
- Muravyov S.A., Dmitrieva O.A., Okonechnikova N.S., Makarova G.A.
Effect of loading and dietary therapy in patients with hypertensive nephropathy ____52
- Akinina S. A.
The impact of the post-procedural elevation in troponin-T level on the outcomes of percutaneous coronary intervention for patients with cardiac ischemia (based on the prospective follow-up)58

Rheumatology

- Zhuravleva M.O., Bagirova G.G.
Manifestations and diagnosis of reactive arthritis65
- Ivanov D.V., Gusev E.U., Sokolova L.A., Guravleva U.A., Plekhanova N.O.
The comparative analysis of systemic inflammatory reaction in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis72

Neurology

- Shestakov V.V., Starikova N.L.
Pathogenetic mechanisms regulating trigeminal nociceptive system in migraine76
- Starikova N.L., Larikova T.I.
Quality of life in headache patients with analgesic overuse and therapy efficiency79
- Rylsky A.V.
Diagnosis of movement disorders in patients with multiple sclerosis83

Gastroenterology

- Smagina N.V.
Analysis of morbidity rate in stomach and duodenal ulcers in Chelyabinsk region, prediction of its dynamics86

Hepatology

- Golik O.O.
The traits of dyslipidemia in patients with steatohepatitis and chronic hepatitis C92

Ostanko V.L., Shakhrai D.V., Beloborodova E.V., Gibadulina I.O., Beloborodova E.I., Chernova M.A., Zakharenko I.V., Chevirina D.V., Morgunov E.S. Condition bile system at chronic hepatitises of a various etiology	97
---	-----------

Public health organisation

Savinova T.L., Rozhkova L.V., Cherednichenko A.M., Tsarkova S.A., Xenofontova O.L. Outbreak of Swine Influenza A (H1N1) in the city of Yekaterinburg in 2009 and Organization of Anti-Epidemic Campaign	101
Kaleva N.G., Kalev O.F., Volosnikov D.K., Mironov V.A. Typological classification of health groups of schoolboys with comorbidity and behavioural risk factors	108
Khromtsova O.M., Oranskiy I.Ye. Quality of life and the type of patients' attitude to disease in the elderly with arterial hypertension	113
Kamaev I.A., Leonova E.S., Gorynina O.A. Clinical diagnostic arrangements scheme of glaucoma detection and monitoring on specialists working in railway system	119
Khasanova G. N. Medical technologies, correcting the quality of the life of workers of aluminium manufacture	123

Professional pathology

Karpunina N.S., Glebova S.A. The condition of cardiovascular system in employers of metallurgical works	126
Kabirova M.F. The parodontal tissue state in glass fiber workers	129

Ophthalmology

Korotkih S. A., Borzunov O.I. Clinical evaluation of selective laser trabeculoplasty in combination with neuroprotectional therapy among patients with openangle glaucoma	131
---	------------

Narcology

Shakurov F.Z., Krivulin E.N., Bayanova N.A. Factors determining the efficiency of integrated treatment of alcoholism in the condition of anonymity outpatient medical care	134
--	------------

Obstetrics and gynecology

Klemente Apumaita H. M., Grechkanov G.O. The influence of ozone therapy and hyperbaric oxyhenation on blood coagulation, immune status and lipid peroxidation in pregnant patients with subcompensated chronic placental insufficiency	137
Klemente Apumaita H. M., Grechkanov G.O. The influence of ozone therapy and hyperbaric oxyhenation on feto-placental blood circulation, hormone-producing function of placenta and placenta morphology in pregnant patients with subcompensated chronic placental insufficiency	142
Chandra-d'Mello R., Fatalieva G.G., Grechkanov G.O. Correction of some parmeters of homeostasis of patients with chronic non- specific cervicites, treated by magneto-therapy	148

Anesthesiology

Urakov A.L., Urakova N.A., Rudnov V.A., Kasatkin A.A., Sokolova N.V., Gausknekht M.Y. Remedial and anesthetic termocontrasting and teplovision termography tissues of groin at vaginitis and fimosis	152
---	------------

Gematology

Vasiljeva N.A., Ruzov V.I., Balykin M.V., Vasiljeva E.V. Correctability of thyroid dysfunction by intermittent hypobaric hypoxia	157
--	------------

Современные взгляды на этиологию, эпидемиологию, клиническое течение, диагностика, лечение, прогноз и качество жизни при легионеллезной пневмонии (обзор литературы)

Бобылева З. Д. – к.м.н., ассистент кафедры терапии ФПК и ПП ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Росздрава», г. Екатеринбург

Modern views on etiology, epidemiology, clinical course, diagnosis, treatment, prognosis and life at legionella pneumonia (review)

Bobyleva Z.D.

Введение

Термин «легионеллез», объединяет группу инфекций, вызванных бактериями *Legionella*, известных со второй половины XX века. Медицинская и социальная значимость проблемы легионеллеза связана с повсеместным распространением возбудителя, ежегодным ростом количества сообщений о вспышках, тяжестью течения легионеллезной пневмонии, сопровождающейся высокой летальностью. Информация о заболеваемости легионеллезом в РФ не носит системного характера, как правило, представлена редкими сообщениями о спорадических случаях, что, безусловно, не соответствует истинному положению дел [1].

1.1. Исторические сведения

Летом 1976 г. в Филадельфии среди 4400 участников конгресса Американского легиона была зарегистрирована вспышка тяжелого респираторного заболевания. В процессе исследования стало очевидным, что 221 (5%) случай пневмонии, 34 (15,4%) из которых были смертельными, развился из общего источника аэрогенной инфекции (кондиционер) [2]. Было доказано, что причинным инфекционным агентом оказалась ранее неизвестная грамотрицательная бактерия *Legionella pneumophila* (первую часть наименования «*Legionella*» бактерия получила от легионеров, которые были инфицированы на конгрессе, вторую часть «*pneumophila*» от места локализации «*lungloving*» «живущая в легких»). С тех пор пневмония, вызванная *Legionella pneumophila* (*L. pneumophila*), называется «болезнь легионеров» или «легионеллезная пневмония». Бактерия, выделенная из легочной ткани умерших больных и описанная известными американскими микробиологами McDade J.E. и Shepard C.C., отнесена к семейству *Legionellaceae* [3].

Ретроспективные исследования позволили идентифицировать *Legionella pneumophila* с 1947 г., как причину вспышек лихорадки Понтиак и болезни легионеров: результаты серологических, культуральных и исследований ДНК показали родство бактерий, вызвавших болезнь легионеров, и неклассифицированного бактериального агента того же вида, выделенного в 1947 г. [4 - 6].

1.2. Микробиология

Первый штамм легионеллы, выделенный от больного во время «филадельфийской» вспышки в 1976 г., был принят за типовой штамм *Legionella pneumophila* в классификации легионелл как нового бактериального рода. Род *Legionella* образует генетически родственную таксономическую структуру, а семейство *Legionellaceae* состоит только из одного рода и принадлежит к *g*-подтипу протейобактерий. В настоящее время семейство *Legionellaceae* насчитывает 41 вид (63 серогруппы) [7]. Более 90% случаев болезни легионеров ассоциированы с видом *Legionella Pneumophila* [8]. Вид *L. pneumophila* включает 16 серогрупп, 9 видов – по 2 серогруппы, остальные виды – по одной. С *L. pneumophila* штаммов серогрупп 1, 4 и 6 связывают большую часть случаев легионеллезной пневмонии. Причем около 80% случаев болезни связаны со штаммом серогруппы 1, а 5–10% – со штаммом серогрупп 4 и 6 [9, 10].

Для человека патогенны ещё 19 видов, из которых наиболее распространены *Legionella micdadei*, *Legionella bozemanii*, *Legionella dumoffii* и *Legionella longbeachae*, *Legionella jordanis*, выявляемые у пациентов, как правило, при нарушениях клеточного иммунитета и/или на коморбидном фоне [11 - 13]. Микроорганизм прихотлив к питательным средам и не растёт на обычных средах.

Из-за сложного антигенного состава легионеллы определение вида с помощью серологических методов исследования весьма затруднительно. В сочетании с другими фенотипическими характеристиками идентификация до вида возможна лишь в референтных лабораториях. В то же время идентификация *Legionella* spp и основного патогенного вида *L. pneumophila* возможна в обыч-

Ответственный за ведение переписки –
Бобылева Зинаида Давыдовна –
620014, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185
8-912-24-95-027
Тел 8 (343) 214-08-97
zbobyleva@mail.ru

ных микробиологических лабораториях.

Серотипирование легионелл основано на взаимодействии с гипериммунной кро-личьей сывороткой, содержащей антитела к липополисахариду или О-антигену. Широко изученными антигенами *L. pneumophila* являются липополисахариды (ЛПС), отвечающие за эндотоксические свойства бактерии, а также определяющие специфичность се-рогруппы. Липополисахариды бактерий *L. pneumophila* имеют особую структуру, отличающуюся от структур ЛПС других грамотрицательных бактерий, чем можно объяснить наблюдаемую низкую степень эндотоксичности. Для рутинной диагностики легионеллеза важно то, что выделение из клинического материала грамотрицательной каталазоположительной палочки, растущей на среде ВСУЕ, но не способной к росту на ней без L-цистеина или пиродифосфата железа, позволяет предположить присутствие *Legionella* spp. [14]. Таким образом, болезнь легионеров более чем в 90% случаев ассоциирована с *L. pneumophila*, из которых 80% связаны с *L. pneumophila* sg 1/

1.3. Эпидемиологические аспекты болезни легионеров

В природных условиях естественным местом обитания *L. pneumophila* являются пресноводные водоемы, в том числе озера и реки, где они являются симбионтами сине-зеленых водорослей, паразитируют в водных и почвенных амебах, инфузориях и других простейших. *Legionella longbeachae* была выделена из почвы. Хотя размножение легионелл активно идет в теплой воде, они способны выживать в самых различных условиях внешней среды – например, годами сохраняться в замороженных пробах воды [7]. В естественных водоемах содержание *Legionella* spp. невелико, попав в искусственный резервуар (в градирню или водопроводную сеть), они начинают интенсивно размножаться. Этому благоприятствует температура 25-42°C, застой воды, образование накипей или осадков, а также присутствие организмов-симбионтов – водорослей, простейших (амеб, инфузорий), других бактерий. Заселение *L. pneumophila* водогрейных котлов происходит значительно чаще, если вода имеет температуру ниже 60°C, богата кальцием и магнием. Высокие адаптивные способности легионелл позволяют микроорганизмам успешно колонизировать искусственные водоемы. Это системы охлаждения, градирни, компрессорные устройства, душевые установки, оборудование для респираторной терапии, кондиционеры в виде, так называемых "биопенков", в которых легионеллы значительно более устойчивы к действию дезинфицирующих веществ. Условия для выживания легионелл в искусственных сооружениях более благоприятны, чем в естественных, что и приводит к накоплению в них возбудителя в высокой концентрации [15-17].

Итак, источником инфекции является вода, однако до конца механизмы заражения человека точно не установлены. О том, что легионеллы обитают и в питьевой воде узнали намного позднее, чем об их присутствии в градирнях устройствах для охлаждения воды в цен-

тральных системах кондиционирования воздуха. Многие вспышки болезни легионеров продолжались, несмотря на дезинфекцию градирен, так как истинным источником инфекции была питьевая водопроводная вода. Это показали эпидемиологические исследования, в которых использовались молекулярно-генетические методы. При внебольничных вспышках болезни легионеров источниками инфекции служат как коммунальные, так и производственные системы водоснабжения [17-20].

По-видимому, *Legionella* spp. попадают в организм человека разными путями. Известно, что инфицирование может происходить при вдыхании колонизированных аэро-золей или капель, продуцируемых кондиционерами, градирнями и конденсаторами, фонтанами, душевыми распределителями, смесителями, гидромассажными ваннами, машинами по производству льда, спа, небулайзерами и увлажнителями воздуха, или микроасpirации воды. Наиболее изучен воздушно-капельный путь передачи, при котором основным фактором передачи является мелкодисперсный водный аэрозоль. [21, 22]

L. pneumophila является повсеместно распространенной бактерий высокоустойчивой к условиям обитания в природной среде, обладая высокой адаптивностью, она успешно колонизирует искусственную среду обитания, в том числе в виде «биопенки», что позволяет ей выживать при действии агрессивных дезинфицирующих средств. Общеизвестным из путей проникновения в организм человека считается воздушно-капельный, обусловленный поступлением мелкодисперсного водного аэрозоля.

1.3.1. Заболеваемость и летальность при болезни легионеров

Развитие болезни легионеров у конкретного индивидуума зависит от концентрации возбудителя в воде, количества возбудителя, попавшего в организм, и состояния защитных сил организма. При анализе эпидемиологической заболеваемости показано, что болезнь легионеров (легионеллезная пневмония) развивается у 5–10% лиц, находившихся в зоне действия контаминированного легионеллами аэрозоля. Лихорадка Понтиак поражает 80–100% таких лиц [23, 24]. Болезнь легионеров обычно является внебольнично приобретенным заболеванием (75%) и составляет от 2 до 13 % всех случаев внебольничной пневмонии во всем мире [25 - 27]. Точные данные о заболеваемости легионеллезной пневмонией во всем мире неизвестны. Такой диапазон заболеваемости легионеллезной пневмонией среди пациентов с внебольничной пневмонией (ВП) объясняется географическим положением и тяжестью пневмонии среди изученного населения. Кроме того, сообщения о случаях болезни легионеров колеблются в широких пределах в зависимости от интенсивности исследований и диагностической методологии, применяемых в клинической практике [7]. Российские данные о «вкладе» данного возбудителя в этиологию пневмоний в настоящее время отсутствуют [1].

Ежегодно наблюдается рост числа сообщений о подтвержденных случаях болезни легионеров, а также

количество стран, направляющих отчеты в Европейскую рабочую группу по легионеллезной инфекции. Увеличение сообщений о роли *L. Pneumophila*, как возбудителя внебольничной пневмонии, несомненно, связано, как с повышением информированности врачей, так и внедрением в практическую деятельность экспресс метода обнаружения антигена *L. pneumophila* в моче. Среди стран, имевших значительную разницу в количестве случаев между 2007 и 2008 годами, отмечена Россия, вследствие крупной вспышки легионеллеза в 2007 г. В 2004 году в Европе болезнь легионеров наиболее часто регистрировалась: в Бельгии (162 случая), Испании (984), Италии (561), Нидерландах (242), Франции (1201), Швеции (109). В то же время такие страны, как Болгария (10), Польша (13), Россия (15), Чехия (15) демонстрируют во много раз меньше сообщений о выявленных случаях болезни легионеров, чем страны старой Европы. С учетом имеющихся сведений о повсеместном распространении *Legionella* spp. данный факт указывает, прежде всего, на то, что на национальном уровне имеет место гиподиагностика легионеллеза [28].

В более поздних исследованиях, было показано, что среди госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией, болезнь Легионеров была выявлена у 0,5 – 10%. [29, 30]. В Англии при тяжелых внебольничных пневмониях *L. Pneumophila* обнаруживалась от 14 до 37% [31]. В целом по данным Европейской рабочей группы по легионеллезной инфекции *L. pneumophila* может занимать от 2 до 4 места в структуре возбудителей внебольничной пневмонии [28].

Проспективное мультицентровое исследование, предпринятое в Канаде в 2003 году с целью определения частоты встречаемости легионеллезной внебольничной пневмонии среди госпитализированных пациентов, выявления различий в распространенности болезни легионеров в западных и восточных регионах Канады показало, что болезнь легионеров распространена повсеместно, как в Восточной, так и в Западной Канаде, и встречается среди пациентов с внебольничной пневмонией с частотой от 2,9% до 3,9% [32]. Аналогичные данные о распространенности болезни легионеров среди пациентов с внебольничной пневмонией получены в мультицентровом исследовании CAPNETZ (Competence Network for Community Acquired Pneumonia), проведенным в Германии, в 2008 году: легионеллезная пневмония имеет примерно одинаковую распространенность среди амбулаторных и госпитализированных больных (3,7% и 3,8% соответственно) [33].

Летальность при легионеллезной пневмонии зависит от тяжести заболевания, как? и кем? оно было приобретено, своевременной диагностики, целесообразности и сроков проведения первоначальной антибактериальной терапии, а также присутствия других факторов риска [30]. Во время вспышки болезни легионеров в Филадельфии в 1976 году летальность составила 15,4% (34 из 221 пациента умерли) [2]. Впоследствии было показано, что число летальных исходов составляет около 15-20% от случаев госпитализации внебольничной легионеллезной

пневмонии [7]. В Нидерландах (1999 г) за период вспышки болезни легионеров летальность среди госпитализированных пациентов составила 13% и 36% в ОРИТ [34]. В более поздних исследованиях приводятся более низкие цифры летальности при болезни легионеров, которая по данным Mandell L.A. (2007) составляет, в зависимости от тяжести, от 10 до 15% [35]. В США в 1997г. число случаев смерти среди пациентов с внебольничной легионеллезной пневмонией составило 20% [36].

Раннее определение возбудителя является важным фактором для выживания пациентов. В крупнейшей зарегистрированной вспышке, которая произошла в г. Мурсии (Испания), было подтверждено 449 случаев заболевания, при этом летальность составила всего лишь 1% [37]. Такой низкий показатель летальности, возможно, объясняется осведомленностью клиницистов о риске легионеллеза, а также пониманием того, что выживание и восстановление зависят от своевременного вмешательства и правильного выбора антибактериальной терапии, особенно в тяжелых случаях. Самые распространенные факторы риска болезни легионеров – курение, ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких), пожилой возраст, ослабленный иммунитет, операции и трансплантация органов. Особенно часто болеют пожилые мужчины; не исключено, что это связано с курением [7].

Приведенные данные свидетельствуют о серьезном «вкладе» болезни легионеров, как в заболеваемость (от 2 до 13 % всех случаев ВП), так и в летальность при тяжелой и жизнеугрожающей ВП (от 10 до 15%), в структуре возбудителей которой *L. Pneumophila* занимает 2-4 место. Болезнь легионеров встречается чаще, чем диагностируется. Одними из главных причин отсутствия данных о заболеваемости легионеллезной пневмонией в Российской Федерации, на наш взгляд, следует отметить:

- недостаточную осведомленность врачей о широкой распространенности *Legionella* spp. во всех географических широтах и высокой вероятности наличия легионеллезной этиологии при тяжелой внебольничной пневмонии,
- отсутствие рутинного тестирования на легионеллез (определение антигена *Legionella* spp. в моче) в госпитальных учреждениях.

1.4. Спорадические случаи и эпидемические вспышки болезни легионеров

Поскольку эпидемиологические данные и клиническое течение болезни в период вспышек и при спорадической заболеваемости существенно различаются, выделяют следующие клинические формы легионеллеза: острый респираторный легионеллез – лихорадка Понтиак; легионеллезную пневмонию или собственно болезнь легионеров; спорадический легионеллез и нозокомиальный (внутригоспитальный, внутрибольничный) легионеллез. Легионеллез, ассоциированный с путешествиями (Travel-associated Legionellosis), может протекать как в форме болезни легионеров, так и в виде лихорадки Понтиак. При инфицировании легочной ткани возможно раз-

витие экстрапульмонального синдрома, обусловленного распространением *L. pneumophila* из респираторной системы в другие органы и ткани [1, 7].

Эпидемические вспышки и спорадические случаи легионеллеза преимущественно выявляют у посетителей и персонала гостиниц, больниц, учреждений, промышленных предприятий. Как уже говорилось, фактором передачи служит водный мелкодисперсный аэрозоль или вода, циркулирующая в водопроводной системе, системах охлаждения цен-трализованных кондиционеров воздуха и других водных объектах [7].

В последние годы особое значение придается проблеме легионеллеза, возникающего во время путешествий, диагностируемого, как правило, по возвращению из них. Более 30% случаев спорадического легионеллеза, многочисленные эпидемические вспышки в гостиницах, нередко с летальным исходом, послужили основой создания единой международной системы эпидемиологического надзора за случаями легионеллеза, связанного с поездками [7].

Эпидемические вспышки болезни легионеров составляют 10-20% от всех случаев болезни легионеров, т.е. большинство случаев являются спорадическими. В последние годы в различных странах отмечен ряд крупных вспышек легионеллеза. Они регистрировались среди посетителей выставки цветов (Нидерланды 1999 год, 188 случаев) [38], среди посетителей аквариума в Мельбурне (Австралия, 119 подтвержденных случаев) [39], среди населения (Испания, 2001 г., 449 подтвержденных случаев) [40]. Данные о крупных вспышках легионеллеза с 1999 по 2007 годы отражены в табл. 1.

В 2007-2008 годах в Европе было зарегистрировано 243 вспышки легионеллеза, из которых 150 (61,7%) были связаны с поездками [28]. В 2008 году в Нидерландах с целью оценки изменений в области предупреждения и менеджмента было проведено сравнительное исследование двух вспышек легионеллеза в 1999 году (пострадало 188 человек) и в 2006 году (32 человека). Исследование показало, что вторая вспышка была обнаружена уже через два дня после госпитализации первого пациента, и через 5 дней источник был ликвидирован, в то время как первая вспышка была установлена только через 14 дней после госпитализации первого пациента, и еще через 2 дня источник был только установлен. Приведенные данные показывают, что повышение осведомленности среди врачей о своевременной диагностике легионеллеза и широкое использование в практической деятель-

ности врачей теста на наличие антигена в моче позволили повысить эффективность раннего предупреждения легионеллеза и управления вспышкой. С этой целью в Нидерландах (1999) были разработаны и внедрены соответствующие нормативные законодательные акты [41].

Легионеллезная инфекция выявляется на территории Российской Федерации с 1979 года. Описаны спорадические случаи и вспышки. Первая крупная вспышка легионеллеза в Российской Федерации была зарегистрирована в 1987 году среди 236 рабочих в г. Армави-ре на резиновой фабрике. Острое респираторное заболевание (лихорадка Понти-ак) и острый альвеолит были основными вариантами клинического течения заболевания. Диагноз легионеллезной инфекции был установлен на основании 4-х кратного увеличения титров антител к *L. pneumophila*, sg1 (serogroup 1) в непрямой реакции иммунофлюоресценции и иммуноферментного анализа (EIA); обнаружения антигена *L. pneumophila*, sg 1 в образцах мочи. Культура *L. pneumophila*, sg 1, была изолирована (получена) из циркулирующей системы водоснабжения фабрики [42]. Информация о случаях смерти во время данной вспышки отсутствует.

1.5. Эпидемическая вспышка болезни легионеров в Свердловской области

В июле-августе 2007 г. в Свердловской области в г. Верхняя Пышма, расположенном в 5 км к северо-западу от г. Екатеринбурга, с численностью населения 70,6 тыс. человек, зарегистрирована крупная эпидемическая вспышка пневмонии, вызванная *L. pneumophila* sg1. Вспышка характеризовалась, острым началом, резким «свечкообразным» подъемом заболеваемости и резким спадом, локализацией процесса в пределах одного муниципального образования. Резкий подъем заболеваемости начался с 16.07.2007г. и продолжался до 31.07.2007г. (последний случай лабораторно подтвержденного легионеллеза зарегистрирован 30.07.2007г.). За период вспышки в приемный покой стационара за медицинской помощью обратилось 202 человека (в т.ч. 184 взрослых), из них 197 были госпитализировано (из них 180 взрослых). Пять человек от госпитализации отказались.

Динамика по датам обращаемости за медицинской помощью и госпитализацией была смещена на 5-7 дней относительно дат заболевания. Максимум обращаемости за медицинской помощью пришелся на 23-27 июля, а госпитализации на 25-27 июля (рис. 1).

Таблица 1. Эпидемические вспышки легионеллеза в 1999 - 2007годах [1]

Страна	Годы	Число заболевших ¹ , абс.	Число умерших, абс.
Франция	2003-2004	86	17
Швеция	2004	32	3
Норвегия	2005	55	10
Испания	2001	449	1
Испания	2006	122	6
Нидерланды	1999	188	24
Австралия	2000	119	4
Россия	2007	74	4

Примечание: 1 - в числе заболевших указаны только подтвержденные случаи легионеллеза

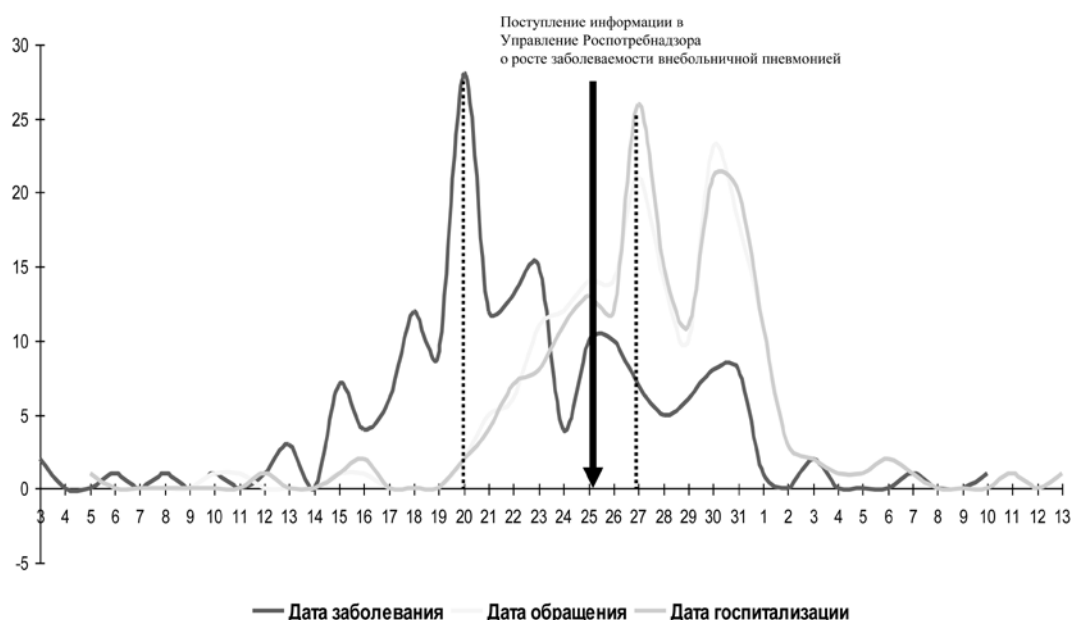


Рис. 1. Распределение больных с внебольничной пневмонией по датам заболевания, обращения и госпитализации (абсолютные значения) в период эпидемической вспышки легионеллеза в 2007 г. в г. Верхняя Пышма в Свердловской области

*Примечание: *Источник: Управление Роспотребнадзора по Свердловской области*

Продолжительность вспышки составила 14 дней. Резкое окончание вспышки связано с прекращением действия основного фактора передачи (подача воды в систему горячего водоснабжения прекращена 29.07.2007г.) [43].

Установлены: механизм передачи легионеллезной инфекции – аспирационный; путь передачи – воздушно-капельный; основной фактор передачи – мелкодисперсный аэрозоль, образующийся при пользовании бытовыми водными системами горячего водоснабжения.

Данный эпидемиологический диагноз подтверждают:

- отсутствие лабораторно подтвержденных случаев легионеллезной пневмонии в частном секторе, где отсутствует централизованная система горячего водоснабжения;

- выделение культуры *Legionella pneumophila* sg 1 из легочной ткани умершего пациента и из смыва с поверхности дренажного канала тепlopункта;

- выделение ДНК *L.pneumophila* с душевых насадок в квартирах заболевших легионеллезом.

Причиной вспышки явилась подача населению г. Верхняя Пышма воды в системе горячего централизованного водоснабжения, загрязненной *Legionella pneumophila* sg 1. Факторы, способствующие формированию очага:

- высокая среднесуточная температура воздуха в первые 2 декады июля 2007г.;

- резкое нарастание в воде водоисточника (Волчинское водохранилище) численности клеток (с 10,300

до 39,820 млн. клеток) и биомассы фитопланктона (с 3,463 до 4,370 мг/л), в основном за счет сине-зеленых водорослей в июне-июле 2007г. и роста температуры воды на 8°C;

- длительный застой воды в системе горячего водоснабжения;

- несоответствие нормативам качества воды в системе горячего водоснабжения в летние месяцы по цветности (июнь – 43°-51°с, июль – 51°-99°) и наличию железа (июнь – 0,36 – 0,39 мг/л, июль – 0,52 – 1,3 мг/л;

- подача населению г. Верхняя Пышма воды из системы горячего водоснабжения в течение полусуток 13.07.2007г. при 23-250С.

В этот период проводились ремонтные работы на Среднеуральской гидроэлектро-станции (02.07-10.07), а также опрессовки в системе горячего водоснабжения города (11.07 – 12.07), во время проведения которых сети горячего водоснабжения не промывались перед подачей воды населению. В этот период в системе горячего водоснабжения находилось около 2,6 тыс. м³ воды, температура которой снизилась с 40°C (02.07.07г.) до 24°C (13.07.07г.). Кроме того, по данным расследования установлено, что подача воды со стороны магистральных сетей в тепловые сети города осуществлялась также из сетей, которые 1,5 месяца находились в отключенном состоянии после опрессовок. Объем этой воды составил около 5 тыс. м³. Подача населению горячей воды 13.07.07г. сопровождалась медленным ростом температуры: с 0 часов до 19 часов 13.07.07г. температура воды была ниже 70°C. В этот период населению подано око-

ло 7,6 тыс. м³ «застойной» воды с низкой температурой. Условия, созданные в системе горячего водоснабжения, являлись благоприятными для размножения *Legionella* spp. [44].

Несмотря на то, что на долю эпидемических вспышек приходится только 10-20% всех случаев болезни легионеров, следует подчеркнуть, что преимущественное значение имеют именно вспышки болезни легионеров. Вспышки легионеллезной инфекции представляют серьезную угрозу здоровью людей. Это связано с одномоментным поражением значительного контингента населения, достаточными трудностями в выявлении и ликвидации причины вспышки, необходимостью экстренной мобилизации и привлечения, как правило, значительных сил и средств системы здравоохранения.

1.6. Клинические проявления болезни легионеров

Тяжесть болезни легионеров (легионеллезной пневмонии) варьирует от нетяжелого течения до быстро прогрессирующей смертельно опасной болезни [11]. При тяжелой форме болезни легионеров общая летальность составляет от 10 до 30%, а помещение в ОРИТ (отделение реанимации интенсивной терапии) требуется от 30 до 50% пациентов [45]. Инкубационный период, являющийся интервалом между первоначальной экспозицией *Legionella* spp. и появлением первых симптомов или признаков заболевания, составляет от 2 до 10 дней [7]. Эпидемиологическое исследование крупной вспышки болезни легионеров, связанной с выставкой цветов в Нидерландах показало, что 16% случаев имели инкубационный период более 10-и дней, в среднем он составил 7 дней [38]. В классическом варианте развернутой клинической картине болезни предшествует инкубационный период. В этот период больные отмечают повышенную утомляемость, вялость, анорексию, умеренную головную боль, диарею. Типичным симптомом продромы выделяют переходящую диарею, не связанную с алиментарной погрешностью. Признаки активности бронхолегочной инфекции, катаральные явления носоглотки в продромальный период не отмечены [46].

Другие авторы отмечают, что легкий кашель с отделением незначительного количества мокроты наблюдается у 25-75% пациентов и отличия от пневмоний другой этиологии не убедительны. Температура часто в этот период остается нормальной или субфебрильной (до 37,50С) [47]. Начало заболевания сопровождается резким ухудшением состояния с развитием астении, высокой лихорадки, сопровождающейся ознобом, профузной потливостью, интенсивными болями в грудной клетке, связанными с дыханием. Лихорадка в 1-е сутки болезни до 38,90С присутствует практически во всех случаях (90% больных), причем у 20% больных температура превышает 40,50С. Лихорадка, как правило, носит ремитирующий характер и переходит в затяжную (более 2 недель) при тяжелом варианте клинического течения и неадекватной терапии [46].

В начале болезни в большинстве случаев отмечает-

ся гипотония и относительная брадикардия (ЧСС = 100 при T° 39,40 С). Однако для легионеллеза, как и для других бактериальных инфекций, более характерна тенденция к тахикардии. Тоны сердца обычно приглушены [48].

Часто ведущей жалобой становится боль в груди постоянная или усиливающаяся при дыхании, независимо от того имеется вовлечение плевры или отсутствует. Боль обнаруживается примерно у 30% пациентов и может послужить причиной ошибочного диагноза ТЭЛА [47]. Кашель наиболее частый симптом легионеллезной инфекции, появляется в первые 2-3 дня болезни у 80-90% больных. Кашель в начале сухой, но у половины больных он становится продуктивным, мокрота скудная, вязкая, имеет слизисто-гнойный характер. Одышка регистрируется во всех тяжелых и среднетяжелых случаях легионеллезной пневмонии. Тахипноэ может достигать 25-50 в минуту. При филадельфийской вспышке (1976 г.) число дыханий превышало 25 в мин. у 42% больных [2]. Болезнь легионеров нередко осложняется развитием острой дыхательной недостаточности, почти всегда требующей оксигенотерапии. У 20% больных возникает необходимость искусственной вентиляции легких. Кровахарканье нетипично для легионеллезной инфекции и отмечается менее чем у 30% больных [35, 46].

При физикальном обследовании больных определяется притупление перкуторного звука над пораженной зоной легкого, здесь же при аускультации выслушивается бронхиальное дыхание, участки ослабленного дыхания, влажные мелкопузырчатые хрипы. Сопутствующие сухие хрипы отмечаются примерно у 50% больных легионеллезной пневмонией [48]. Среди поражений сердца выделяют редкие эпизоды развития легионеллезного миокардита и перикардита. Желудочно-кишечные симптомы беспокоят до половины пациентов с водянистой диареей, при этом частота диареи у пациентов с болезнью легионеров проявлялась в пределах от 0 до 25%, и не отличалась от таковой при пневмониях другой этиологии. 10-30% пациентов жалуются на тошноту, рвоту и боли в животе [8, 46, 47, 49]. Проявлением тяжелой интоксикации организма при легионеллезной инфекции могут быть нарушения со стороны мышц, костно-суставного аппарата, поражения почек в виде острого очагового нефрита, острого канальцевого некроза, приводящего к прогрессирующей почечной недостаточности, нередко заканчивающейся летальностью [50].

Почти половина пациентов страдают от расстройств, связанных с нервной системой. Неврологические нарушения могут возникнуть в первую неделю заболевания и в большинстве случаев развиваются остро после или одномоментно с респираторными проявлениями. Наиболее частыми симптомами являются головокружение и бессонница. Нередко развивается диффузная токсическая энцефалопатия, сопровождающаяся явлениями психоза с нарушением сознания, бредом, галлюцинациями, депрессией. Может нарушаться координация движений, появляться дизартрия и атаксия, нистагм. Среди наиболее тяжелых неврологических расстройств отмечают мозговую кому и эпистатус. Физикальное обследо-

ние может выявить, тонкий или грубый тремор конечностей, гиперактивные рефлексы, отсутствие глубоких сухожильных рефлексов, признаки мозговой дисфункции [7].

При болезни легионеров чаще, чем при пневмонии другой этиологии, выявляют ги-понатриемию и повышенный уровень сывороточных трансаминаз, которые считаются двумя наиболее распространенными типами неспецифических лабораторных отклонений, связанных с болезнью легионеров. Однако, проведенные впоследствии исследования не смогли доказать отличия лабораторных изменений при болезни легионеров от таковых при пневмониях иной этиологии. Гипонатриемия особенно характерна для тяжелых случаев. Полагают, что она обусловлена не избыточной секрецией антидиуретического гормона АДГ, а избыточными потерями воды и натрия. Кроме того, возможны изменения биохимических показателей функции печени, гипофосфатемия, гематурия, изменения картины крови, в том числе тромбоцитопения. Диагностического значения эти нарушения не имеют, так как наблюдаются не чаще, чем при пневмонии иной этиологии [35, 47].

Заслуживают внимания результаты недавнего проспективного ретроспективного (с 1994 г. по 2004 г.) сравнительного исследования (Sorena N., 2007) о влиянии возраста на наличие факторов риска, клинические и лабораторные особенности и исходы внебольничной легионеллезной пневмонии:

- у пациентов в возрасте 65 лет и старше (n=158) коморбидные заболевания (хронические заболевания легких, сахарный диабет, нервно-мышечные заболевания, сердечная недостаточность) риск аспирации, а также терапия кортикостероидами встречались достоверно чаще;
- среди пациентов моложе 65 лет (n=104) в сравнении с пожилыми пациентами пре-валировали курящие и злоупотребляющие алкоголем мужчины, чаще инфицированные вирусом иммунодефицита человека;
- из клинических симптомов у пожилых пациентов значительно реже, чем у молодых пациентов обнаруживались лихорадка, нереспираторные симптомы (диарея, головная боль), гипонатриемия (концентрация сывороточного натрия <130 ммоль / л) и высокие уровни АСТ и креатининкиназы;

• не наблюдалось существенных различий между двумя группами по частоте более высокого риска тяжести, необходимости госпитализации в ОРИТ, развития осложнений и летальных исходов [51].

Патоморфологические изменения типичные для болезни легионеров обнаруживаются только в легких. Микроскопическая картина многообразна от дольковой пневмонии до поражения нескольких долей по данным одного исследования. При аутопсии в 20% случаях обнаруживаются абсцессы с некрозом в центре. Микроскопически выявляют фибринозно-гнойную пневмонию с поражением альвеол и бронхиол. Для более поздних стадий характерны очаги некроза окруженные макрофагами и другими воспалительными клетками. Альвеолы заполнены фибрином, нейтрофилами и альвеолярным макрофагами [48].

1.6. 1. Рентгенологические изменения в легких при болезни легионеров

В 1984 году Macfarlane J.T при сравнительном изучении рентгенографических изменений, наблюдавшихся у пациентов с внебольничной легионеллезной, пневмококковой, микоплазменной и хламидиозной пневмонией, не обнаружил какой-либо характерной рентгенологической картины, присущей только одному из исследованных вариантов пневмонии [52]. Последующие исследования подтвердили мнение о том, что рентгенографический паттерн болезни Легионеров ничем не отличается от такового, в случаях пневмоний, вызванных иными возбудителями [50]. Рентгенологические изменения обнаруживаются, начиная с третьего дня от начала заболевания, как правило, вначале как ин-фильтрация в одной части легкого, которая может прогрессировать, распространяясь на другие доли, формируя очаговые и сливные инфильтраты. Диффузная инфильтрация в легких наблюдается примерно у 25% пациентов. Из рентгенологических изменений указаны однородные тени, мультилобарное поражение, плевральный выпот и определенная степень деструкции [52].

Рентгенологические изменения у пациентов с иммунодефицитом, получающих кор-тикостероиды, в виде четко ограниченных участков затенения в проксимальных отделах легких, могут быть ошибочно приняты за инфаркт легкого. Абсцессы могут развиваться у пациентов с ослабленным иммунитетом, в редких случаях абсцессы могут пенетрировать в плевральную полость с развитием эмпиемы плевры или формированием бронхоплев-рального свища, с последующей возможностью развития пневмоторакса. Образование полостей в легких может произойти до 14 дней от начала болезни, даже, несмотря, на со-ответствующую антибиотикотерапию и очевидной клинический ответ. Плевральный выпот обнаруживается в одной трети случаев легионеллезной пневмонии и иногда может предшествовать инфильтрации легочной ткани [50].

Отмечается, что рентгенологическое ухудшение было специфической особенностью болезни легионеров и пневмококковой пневмонии с бактериемией, и эти группы также показали медленный регресс рентгенографических изменений. Рентгенологический мониторинг выявляет прогрессирование инфильтрации в легочной ткани, несмотря на соответствующее (адекватное) лечение антибиотиками, примерно в 30% случаев, однако это не обязательно свидетельствует о прогрессирующей болезни. Неадекватность проводимой терапии обычно сопровождается одновременным клиническим ухудшением [53].

Изменения на рентгенограмме могут сохраняться достаточно долго, даже после того, как у пациента наступает существенное клиническое улучшение. Остаточные затенения сохранялись более, чем у трети пациентов легионеллезной пневмонией. Было показано, что у 60% пациентов разрешение инфильтратов наступает на 12 неделе от начала заболевания на фоне адекватного лечения. Около трети больных дают исход пневмо-

нии в очаговый пневмосклероз часто со стойкой реакцией плевры [52]. Другие исследователи указывают на более длительные сроки полного разрешения пневмонической инфильтрации - до 6 месяцев [53].

1.6.2. Есть ли патогномоничные признаки болезни легионеров?

Эпидемическая вспышка в Нидерландах в 1998 году показала, что врачам нелегко диагностировать у пациентов легионеллезную пневмонию [38]. Вопрос о поиске патогно-моничных признаков болезни легионеров остается актуальным со времени первого описания заболевания. Мнения авторов разделились: одни считают, что есть клинические и лабораторные особенности болезни легионеров, другие высказывают противоположную точку зрения: клинические и лабораторные особенности болезни легионеров отсутствуют, третьи соглашаются с наличием отдельных патогностических признаков легионеллезной пневмонии.

Sorensen N. в двух публикациях представляет результаты сравнительного анализа клинической картины внебольничной легионеллезной пневмонией ($n = 48$) и внебольничных пневмоний иной бактериальной этиологии: *Streptococcus pneumoniae* ($n = 68$), *Chlamydia pneumoniae* ($n = 41$), *Mycoplasma pneumoniae* ($n = 5$), *Coxiella burnetii* ($n = 4$), *Pseudomonas aeruginosa* ($n = 2$), *Haemophilus influenzae* ($n = 2$) и *Nocardia species* ($n = 2$). Авторы показали, что при легионеллезной пневмонии в сравнении с пневмонией иной этиологии имеются следующие достоверные различия ($p < 0,05$): превалирование пациентов без сопутствующих заболеваний, но употребляющих алкоголь; более частые жалобы на головную боль, диарею; отсутствие эффекта от приема β -лактамов антибиотиков до госпитализации, увеличение уровней креатинина и АСТ, наличие тяжелой гипонатриемии. В то же время, по результатам исследования, пациенты с пневмококковой пневмонией достоверно чаще имели в качестве фоновых заболеваний ВИЧ-инфекции и новообразования; при хламидиозной пневмонии пациенты были старше и у них чаще встречалась ХОБЛ; клинические признаки в виде кашля с мокротой достоверно чаще встречались у больных с пневмококковой или хламидиозной пневмонией; повышение уровня АСТ наряду с легионеллезной пневмонией обнаруживалось и при хламидиозной пневмонии. По мнению авторов, подробный анализ клинических особенностей внебольничной пневмонии позволяет заподозрить болезнь легионеров уже в отделении неотложной помощи [54,55].

В других сообщениях отмечается, что клинические проявления болезни легионеров не являются специфическими и диагностические признаки болезни имеют ограниченное применение [34]. Yu V.L. сообщает, что в отличие от других исследователей, они обнаружили, что боли в животе, диарея, неврологические признаки, патологические результаты функции печени, гипофосфатемия и гематурия не встречаются значительно чаще при пневмонии, вызванной *L. pneumophila*, чем при пневмониях, вызванных другими микро-организмами. Но согла-

шается с тем, что гипонатриемия в течение пяти дней с начала заболевания встречается значительно чаще при болезни Легионеров, чем при пневмониях иной этиологии ($p < 0,0001$) [56].

В связи с отсутствием патогномоничных симптомов легионеллезной пневмонии Cunha B.A. с соавторами в госпитале (Winthrop-University Hospital's, США) разработали и успешно используют в клинической практике синдромный подход к постановке диагноза, основанный на бальной системе оценки неспецифических клинических и лабораторных признаков легионеллезной внебольничной пневмонии [57].

Другие авторы предприняли ретроспективное исследование случай-контроль для оценки возможностей набора критериев Winthrop-University Hospital (WUH) в идентификации легионеллезной пневмонии. По результатам исследования авторы делают вывод: чувствительность критериев недостаточна, чтобы уверенно исключать болезнь легионеров, в связи с чем начальная эмпирическая терапия госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией должна включать антибиотик, спектр действия которого распространяется на *L. pneumophila* [58].

Таким образом, попытки выявить патогномоничные признаки, которые позволят идентифицировать легионеллезную пневмонию у конкретных пациентов, не увенчались успехом. Хотя некоторые клинические признаки и симптомы и были описаны как характерные для легионеллеза, наблюдается значительное «наложение» симптомов болезни Легионеров и нелегионеллезной пневмонии. Это наложение затрудняет разработку перечня характеристик для выявления конкретных пациентов, инфицированных *Legionella*. При решении вопроса о назначении антибактериальной терапии в случае отсутствия микро-биологической диагностики, большинство авторов считает, что лучше не полагаться на синдромный диагноз. Общепринятый подход рекомендует для всех пациентов с внебольничной пневмонией при назначении стартовой антибактериальной терапии, ориентироваться на оценку тяжести пневмонии и имеющиеся у конкретного пациента факторы риска [35, 46, 50, 58, 59].

Проведённые многочисленные сравнительные проспективные исследования показали, что на основе результатов клинических, лабораторных данных или рентгенологических исследований грудной клетки невозможно разграничить, в каких случаях пневмония вызвана легионеллами, а в каких другими возбудителями. Тем не менее, некоторые клинические признаки классически ассоциируются с болезнью Легионеров чаще, чем с другими случаями пневмонии. В табл. 2 перечислены наиболее распространенные симптомы болезни легионеров.

Таблица 2

В заключение этой части литературного обзора необходимо отметить следующее. Вместе с пневмониями, вызванными другими атипичными возбудителями (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*) болезнь Легионеров часто включают в дифференциальный диагноз атипичных пневмоний. Однако, бо-

Таблица 2. Основные признаки болезни легионеров и частота встречаемости [1, 7, 35, 46, 50]

Клинические признаки	Характеристика признака, диапазон частоты встречаемости, %
Инкубационный период	От 2 до 10 дней, редко до 20 дней
Продолжительность, летальные исходы	От 5 дней до 2 недель; Частота смертельных исходов вариабельна в зависимости от восприимчивости; у госпитализированных пациентов, может достигать 40-80%
Частота поражения	1-5% от общей популяции 0,4-14% в больницах
Симптомы:	
лихорадка >38,8°C	88 – 90
лихорадка > 40°C	20 – 62
головная боль	40 – 48
непродуктивный, сухой кашель	41 – 92
гнойная мокрота	50
мокрота с прожилками крови	до 30
озноб	-
мышечная боль	20 – 40
затрудненное дыхание, боль в грудной клетке	13 – 35
тошнота, рвота	10 – 30
диарея	25 – 50
поражение центральной нервной системы	4 – 53
почечная недостаточность	
гипонатриемия (уровень натрия в сыворотке крови)	<131 ммоль/л
уровень лактатдегидрогеназы	> 700 ЕД / мл
Эффективность антибиотикотерапии	Отсутствие эффективности на бета-лактамы антибиотиков или аминогликозиды
Микроскопия респираторного секрета	В образцах респираторного секрета, окрашенных по Граму, многочисленные нейтрофилы и отсутствие бактерий

лезнь легионеров имеет значительно более тяжелое течение и худший прогноз, чем другие атипичные пневмонии; в этом отношении она ближе к пневмококковой, нежели к атипичной пневмонии. Больные гораздо чаще, чем при других внебольничных пневмониях, уже в момент госпитализации попадают в отделение реанимации.

1.6.3. Исходы легионеллезной пневмонии

При отсутствии лечения болезнь легионеров быстро прогрессирует и может закончиться летальным исходом уже через неделю. При благоприятном течении заболевания у лиц, не получавших адекватную терапию, в течение длительного времени сохраняются признаки инфекции, в том числе экстрапульмональные. Главными предикторами смертельного исхода при болезни легионеров, по мнению Howden B.P., являются предшествующие сердечная недостаточность и болезни почек [60].

Наиболее частыми осложнениями являются дыхательная недостаточность, шок, острая почечная и полиорганная недостаточность. Адекватная терапия на ранней стадии заболевания обычно приводит к полному выздоровлению, однако у части пациентов длительное время могут наблюдаться патологические состояния, обусловленные болезнью легионеров. Небольшие проблемы могут включать образование стойких рубцов легочной ткани и развитие рестриктивной легочной болезни у тех пациентов, кто перенес тяжелую дыхательную недо-

статочность. После перенесенной тяжелой инфекции часто могут встречаться общие вторичные симптомы, такие как слабость, ухудшение памяти и повышенная утомляемость, которая может сохраняться несколько месяцев. Другие неврологические дефициты, которые могут возникнуть в результате тяжелой инфекции включают остаточную мозжечковую дисфункцию, ретроградную амнезию и мозжечковые симптомы. Следует отметить, что ретроградная амнезия, являясь лишь одним из этих дефицитов, встречается сравнительно часто [1, 7, 34, 46 - 48]. Достаточно редко встречается фиброзирующий альвеолит, требующий приема кортикостероидов [61].

1.7. Внелегочные проявления легионеллеза

Патоморфологические исследования показали, что *L. pneumophila* может распространяться из респираторной системы в другие органы. Легионеллы были обнаружены в селезенке, печени, почках, миокарде, костях и костном мозге, суставах, паховых и внутригрудных лимфатических узлах и пищеварительном тракте [62].

Клинические проявления внелегочной легионеллезной инфекции часто драматичны. *Legionella* была причиной развития синусита, целлюлита, панкреатита, перитонита и пиелонефрита, чаще всего у пациентов с иммунодефицитом. Описано 13 внелегочных заболеваний, включая абсцесс мозга и стерильную раневую инфек-

цию [62]. Наиболее частым местом поражения является сердце (миокардит, перикардит, посткардиомиотомический синдром и эндокардит) [8, 35]. Эндокардит, вызванный *Legionella* spp. упоминается лишь в нескольких публикациях, и во всех зарегистрированных случаях пациенты имели искусственный клапан. У пациентов отмечались небольшое повышение температуры, ночные поты, потеря веса, недомогание, симптомы застойной сердечной недостаточности, и вегетации при эхокардиографии [8, 35, 62].

Legionella редко распространяется внутрь нервной системы; более часто она приводит к неврологическим проявлениям энцефаломиелита, мозжечковым расстройствам и периферической нейропатии. Легионеллезный менингоэнцефалит может имитировать симптомы герпетического энцефалита. У пациентов, имеющих сочетание неврологических, сердечных и желудочно-кишечных симптомов, при выявлении рентгенологических признаков пневмонии, следует проводить дифференциальную диагностику с легионеллезом [63]. Среди четырех видов *Legionella* ответственных за внелегочные инфекции, наиболее часто встречалась *L. Pneumophila* [62].

1.8. Лечение болезни легионеров

1.8.1. Требования к антимикробным средствам

В настоящее время существует значительное количество антимикробных средств, имеющих активность в отношении *Legionella* spp. Поскольку *Legionella* spp. относится к облигатным внутриклеточным возбудителям, то для достижения клинической эффективности могут использоваться только те антибактериальные средства, которые достигают высоких внутриклеточных концентраций. Среди больных легионеллезной пневмонией зафиксировано увеличение числа смертельных случаев в связи с задержкой начала адекватной терапии [1, 7, 14, 21, 30, 35, 46, 49, 59].

Den Boer J.W. et al. (2002) изучали влияние на исход заболевания незамедлительного начала адекватного лечения (1-я группа) по сравнению с задержкой лечения (2-я группа). Начало адекватной терапии в течение 24 часов с момента госпитализации привело к более высокому коэффициенту выживаемости пациентов вне ОРИТ по сравнению со случаями, где лечение было начато спустя 24 часа: 78% против 54% ($p=0,005$). Разница в выживаемости среди пациентов вне ОРИТ не объяснялась различной тяжестью пневмонии в двух группах. Доля пациентов с тяжелой формой пневмонией, где лечение начато в пределах 24 часов (31% с тяжелой формой болезни легионеров), незначительно отличалась от доли таких пациентов, где адекватное лечение начато спустя 24 часа (36% с тяжелой формой болезни легионеров). Позднее начало адекватного лечения пациентов с отрицательными результатами теста на наличие антигена в моче не повлияло на исход (выживаемость вне ОРИТ составила 84%). Результаты исследования показали, что возможен более дифференцированный подход к пациентам с внебольничной пневмонией. Когда в ходе дифференциаль-

ной диагностики пациентов с внебольничной пневмонией рассматривается вопрос о болезни легионеров, необходимо при госпитализации провести тест на наличие антигена в моче. При положительном результате необходимо немедленно начать лечение пациента фторхинолоном или макролидом; при отрицательном проводится отсрочка антилегионеллезной терапии в течение первых 24 часов с момента госпитализации в ожидании окончания диагностики, что не повлияет на исход болезни легионеров. При подозрении на легионеллезную пневмонию, своевременное проведение теста на наличие антигена в моче позволит оптимизировать назначение адекватной антибиотикотерапии и избежать излишнего применения антибиотиков у пациентов, госпитализированных с внебольничной пневмонией [38].

1.8.2. Выбор антибактериальной терапии

Существует несколько антибактериальных препаратов, которые активны *in vitro* и *in vivo*, концентрируются внутри клетки и достигают высокой концентрации в легочной ткани. Фторхинолоны (в особенности, левофлоксацин), обладают отличной активностью в борьбе против *L. pneumophila*, а азитромицин является хорошим альтернативным вариантом. [1, 7, 35, 46, 64]. Хинолоны предпочтительней использовать, чем эритромицин, для лечения пациентов с тяжелой (нозокомиальной или внебольничной) легионеллезной пневмонией и пациентов с ослабленным иммунитетом. Азитромицин можно использовать для лечения внебольничной легионеллезной пневмонии средней степени тяжести. Комбинированное лечение хинолонами и азитромицином можно применять для пациентов с тяжелой формой заболевания, у которых не наблюдается улучшения от первоначального лечения хинолоном, но данных, свидетельствующих о наличии дополнительного эффекта при его сочетании с азитромицином, недостаточно.

В последние годы появилось много работ, в которых представлены результаты сравнительного анализа эффективности новых макролидов и хинолонов. Pedro Botet M.L., 2009 считает азитромицин или левофлоксацин препаратами первой линии для лечения легионеллезной пневмонии. Другие антибиотики, включая тетрациклины, другие фторхинолоны и другие макролиды (кларитромицин) также эффективны. Клинический ответ хинолонов может быть несколько более благоприятным по сравнению с макролидами, но конечная эффективность результатов лечения, по мнению автора, аналогичны [65]. В работе Garcia-Vidal C. (2006) показана эффективность монотерапии левофлоксацином у госпитализированных пациентов с легионеллезной ВП в виде уменьшения периода лихорадки, снижения частоты осложнений и продолжительности пребывания в стационаре, уменьшение летальности в сравнении с предыдущими сообщениями по этой инфекции [66]. В работе Griffin A.T., 2010 при оценке сравнительной эффективности хинолонов (левофлоксацин) и макролидов (азитромицин или кларитромицин) не установили достоверных различий. Среднее время наступления клинической стабильности для группы макролидов 5,1 дня против 4,3 дней для группы левоф-

Таблица 3. Антибактериальные средства, рекомендуемые для различных групп пациентов с болезнью легионеров

Антибактериальные средства	Группы пациентов	Литературные источники	Комментарии
Респираторные фторхинолоны	Пациенты после трансплантации		Как правило, рекомендуются, поскольку имеется фармакологическое взаимодействие макролидов и рифампицина с иммуносупрессивными лекарственными средствами, а также друг с другом
Рифампицин с эритромицином, кларитромицином или тетрациклином	Тяжелобольные пациенты	Vesley, Pien & Pien (1998) [68]	Нет клинических доказательств
Высокоактивные фторхинолоны (левофлоксацин, ципрофлоксацин, моксифлоксацин гатифлоксацин) или азитромицин	Тяжелобольные пациенты	Ewig, Tuschy & Fatkenheuer (2002) [69]	Устраняют необходимость терапии рифампицином
Имипенем, клиндамицин и триметапримсульфаметоксазол	Общее использование	Stout & Yu (1997) [8]	Были использованы с переменным успехом; их использование для лечения болезни Легионеров не является надежным
Антибиотики широкого спектра действия	Пациенты с нетяжелой болезнью легионеров	Edelstein (1994) [70]; Beovic et al. (2003) [71]	
Внутривенное введение азитромицина или респираторных хинолонов; или доксициклина (200 мг дважды в день)	Пациенты иммунокомпроментированные, или имеющие жизнеугрожающую инфекцию	Muder (2005) [72]; Tompkins et al. (1988) [73]; Brouqui & Raoult (2001) [74]	
<i>Эритромицин</i>	Пациенты с экстрапульмональным легионеллезом	Lowry & Tompkins (1993) [62]; Park, Pugliese & Cunha (1994) [75]; Brouqui & Raoult (2001) [74]	Дренаж гнойного содержимого или хирургические вмешательства

локсацина ($p = 0,43$), а средняя продолжительность пребывания в стационаре для группы макролидов 12,7 дня против 8,9 дней для группы хинолонов ($p=0,10$) [67].

Бета-лактамы антибиотики не эффективны при болезни легионеров, но, являясь антибиотиком первого выбора для пневмококковой пневмонии, могут быть использованы вместе с макролидами для лечения ВП. Там, где не используется тест на определение антигена *Legionella* в моче, пациенты с подозрением на болезнь легионеров должны получать макролиды в сочетании с бета-лактамом антибиотиком, поскольку промедление в применении соответствующей терапии легионеллезной пневмонии значительно увеличивает смертность [1, 7, 8, 35, 46, 64]. В табл. 3 перечислены антибактериальные средства, рекомендуемые для различных групп пациентов с болезнью легионеров.

1.8.3. Побочные эффекты

Основные негативные последствия лечения макролидами включают желудочно-кишечные симптомы, такие, как диарея и рвота, и воздействие на слух (когда препараты назначают в высоких дозах). Сравнительно часто, респираторные фторхинолоны являются причиной по-

бочных эффектов, таких как желудочно-кишечные симптомы и нарушения центральной нервной системы. Изменения на электрокардиограмме (удлинение интервала QT) являются противопоказанием для использования хинолонов у пациентов с тяжелым дисбалансом электролитов, нарушением ритма или тяжелой сердечной недостаточностью. Имеются сообщения о том, что эритромицин был причиной фибрилляции желудочков и удлинения интервала QT и должен использоваться с осторожностью у пациентов с болезнями сердца, особенно в случаях его быстрого введения через центральный венозный катетер.

Начальная эмпирическая терапия госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией должна включать антибиотик, спектр действия которого распространяется на *Legionella pneumophila* [58]. Назначение фторхинолонов в течение 8 часов от поступления в ОРИТ ассоциируется со снижением смертности [76].

1.9. Устойчивость симптомов и качество жизни

В настоящее время достигнут значительный прогресс в сфере медицинского и эпидемиологического контроля за вспышками болезни Легионеров, однако, мало

известно об устойчивости клинических, лабораторных и рентгенологических симптомов заболевания, а также о влиянии перенесенного заболевания на жизнь пациентов. Недостаточно данных о диспансерном наблюдении за легочными нарушениями у людей, переболевших легионеллезной пневмонией. Отклонения, выявленные при рентгене, наблюдались, по меньшей мере, на протяжении нескольких месяцев после окончания острой фазы легионеллезной пневмонии [77]. При биопсии легких, проведенной после того, как пациент переболел легионеллезной пневмонией, были обнаружены структурные изменения и фиброз паренхимы легкого [78].

Спустя два года после первой описанной вспышки болезни Легионеров, произошедшей в г. Филадельфия, 58% пациентов, перенесших это заболевание, так и не поправились окончательно. На устойчивость таких симптомов, как усталость и одышка указали 18 из 31 человека через 2 года после вспышки болезни легионеров в г. Филадельфия [79].

Более подробное изучение состояния пациентов после перенесенной легионеллезной пневмонии проведено в Нидерландах через 17 месяцев после крупной вспышки болезни легионеров, произошедшей в марте 1999 г. Наиболее распространенными устойчивыми симптомами через 17 месяцев после болезни легионеров были следующие: усталость (у 75% пациентов), неврологические симптомы (у 66%) и нервно-мышечные симптомы (у 63%). Также были распространены такие жалобы как кашель (у 39% пациентов) и одышка (у 28%). Среди пациентов, перенесших легионеллезную пневмонию, было выявлено снижение качества жизни по семи показателям из восьми, оцениваемым с помощью анкетирования. Таким образом, болезнь легионеров может оказывать негативное влияние на состояние здоровья и качество жизни, обусловленное состоянием здоровья, большей части пациентов на протяжении, по меньшей мере, 1,5 лет после окончания лечения болезни антибиотиками [34].

Изучения устойчивости физикальных, лабораторных и рентгенологических признаков болезни, а также влияния заболевания на качество жизни пациентов после перенесенной легионеллезной пневмонии в РФ не проводилось. Между тем, важным критерием благополучия пациента является качество жизни.

Выводы

Заклячая обзор литературных данных, необходимо отметить, что за достаточно короткий период времени, немногим более 30 лет, представления о болезни легионеров стали складываться, как об одной из актуальных

проблем современной пульмонологии, о чем свидетельствуют многочисленные исследования, констатирующие следующее:

1) главным природным резервуаром для *Legionella* spp. является вода, что определяет повсеместную (географическую) распространенность бактерий во всем мире [1, 7];

2) риск недостаточного соблюдения (или несоблюдения) нормативов эксплуатации систем водоснабжения, создает угрозу развития вспышек [7];

3) в 3,7 раза с 1993г. (1242) по 2004 г. (4588) увеличилось количество сообщений о случаях болезни легионеров в Европейских странах [80];

4) ежегодно возникают эпидемические вспышки: в 2007-2008 годах в Европе было зарегистрировано 243 вспышки легионеллеза [80];

5) высокий уровень госпитализаций при вспышках, свидетельствовал о тяжести легионеллезной пневмонии. Так, например, в 1999 г. в Нидерландах во время вспышки легионеллеза у 75% пациентов установлено тяжелое течение заболевания, 30% госпитализированы в ОРИТ [34]. В 2007 г во время вспышки легионеллезной инфекции г. Верхняя Пышма у 75,4% пациентов диагностирована тяжелая легионеллезная пневмония, из них 30,4% госпитализированы в ОРИТ, летальность составила 6,6% [64];

6) важность идентификации *Legionella* spp., поскольку своевременная и соответствующая терапия является ключом к скорейшему регрессу заболевания и снижению уровня летальности [1, 7, 35, 46];

7) сохранение симптомов заболевания до 1,5 лет и снижение качества жизни, обусловленное состоянием здоровья, у лиц, перенесших болезнь легионеров [34];

8) необходимость информирования и обучения врачей первичного звена о клинико-лабораторных и рентгенологических признаках заболевания, что позволяет своевременно установить диагноз и назначить адекватную антибактериальную терапию [64].

Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Европейской рабочей группой по легионеллезной инфекции (European Working Group for Legionella Infections - EWGLI) разработаны и поддерживаются в актуализированном виде рекомендации, направленные на регулирование вопросов, связанных с легионеллезом: контроль окружающей среды (водопользование), диагностика, лечение, регистрация легионеллезной инфекции, в том числе вспышек [81, 82]. В последние годы в РФ также появился ряд документов, регулирующих часть вопросов, касающихся легионеллезной инфекции [83]. ■

Литература:

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Тартаковский И.С., и др. Практические рекомендации по диагностике и лечению легионеллезной инфекции, вызываемой *Legionella pneumophila* серогруппы 1. Пособие для врачей. Москва, 2009. – 20с.
2. Fraser D.W., Tsai T.R., Orenstein W. et al. Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia. N Engl J Med 1977; 297:1189-97
3. McDade J.E. Legionnaires disease 25 years later – lessons learned. Proceedings of the 5th International Conference on Legionella; 2000 Sep; 26-29. p.3.
4. Terranova W., Cohen M.L., Fraser D.W. 1974 outbreak

- of Legionnaires' disease diagnosed in 1977. Clinical and epidemiological features. *Lancet* 1978; 2:122-124.
5. McDade J.E., Brenner D.J., Bozeman F.M. Legionnaires' disease bacterium isolated in 1947. *Annals of Internal Medicine* 1979; 90:659-661.
 6. Armstrong C.W., Miller G.B.Jr. A 1949 outbreak of Pontiac fever-like illness in steam condenser cleaners. *Archives of environmental health* 1985 Jan-Feb; 40(1):26-9.
 7. Horney B., Ewig S., Tartakovsky I.S. et al. Legionellosis. In: Bartram J., Chartier Y., Lee J.V., editors. *Legionella and prevention of Legionellosis*. WHO 2007. p. 1-27.
 8. Stout J.E., Yu V.L. Legionellosis. *N Engl J Med* 1997; 337:682-7.
 9. Fields B.S., Benson R.F., Besser R.E. Legionella and legionnaires' disease: 25 years of investigation. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15:506-26.
 10. Yu V.L., Plouffe J.F., Pastoris M.C., et al. Distribution of Legionella species and serogroups isolated by culture in patients with sporadic community-acquired legionellosis: an international collaborative survey. *The Journal of infectious diseases* 2002 Jul 1; 186(1):127-8.
 11. Muder R.R., Yu V.L. Infection due to Legionella species other than *L. pneumophila*. *Clin Infect Dis* 2002; 35:990-8.
 12. Helbig J.H., Bernander S., Castellani Pastoris M., et al. Pan-European study on culture-proven Legionnaires' disease: distribution of Legionella pneumophila serogroups and monoclonal subgroups. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002 Oct; 21(10):710-6.
 13. Harrison T.G., Doshi N., Fry N.K., Joseph C.A. Comparison of clinical and environmental isolates of Legionella pneumophila obtained in the UK over 19 years. *Clin Microbiol Infect* 2007 Jan; 13(1):78-85.
 14. Тартаковский И.С., А.И. Синопальников. Легионеллез: роль в инфекционной патологии человека. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2007; 9(3):219-232.
 15. Loret J.F., Robert S., Thomas V., et al. Comparison of disinfectants for biofilm, protozoa and Legionella control. *Journal of water and health* 2005 Dec; 3(4):423-33.
 16. Piao Z., Sze C.C., Barysheva O., et al. Temperature-regulated formation of mycelial mat-like biofilms by Legionella pneumophila. *Applied and environmental microbiology* 2006 Feb; 72(2):1613-22.
 17. O'Loughlin R.E., Kightlinger L., Werpy M.C., et al. Restaurant outbreak of Legionnaires' disease associated with a decorative fountain: an environmental and case control study. *BMC infectious diseases* 2007 Aug 9; 7(1):93.
 18. Gorman G.W., Yu V.L., Brown A., et al. Isolation of Pittsburgh pneumonia agent from nebulizers used in respiratory therapy. *Annals of internal medicine* 1980 Oct; 93(4):572-3.
 19. Muder R.R., Yu V.L., Woo J.H. Mode of transmission of Legionella pneumophila. A critical review. *Arch Intern Med* 1986; 146:1607-12.
 20. Mouchtouri V., Velonakis E., Tsakalof A., et al. Risk factors for contamination of hotel water distribution systems by Legionella species. *Applied and environmental microbiology* 2007 Mar; 73(5):1489-92.
 21. Ивашкин В.Т., Синопальников А.И., Кабанов В.С., и др. Легионеллезы - эпидемиология, клиника, диагностика и лечение. *Пульмонология* 1991; 1(3):51-7.
 22. Saito A., Kohno S., Matsushima T., et al. Prospective multicenter study of the causative organisms of community-acquired pneumonia in adults in Japan. *J Infect Chemother* 2006; 12:63-69.
 23. Pancer K., Stypulkowska-Misiurewicz H. Pontiac fever-non-pneumonic Legionellosis. *Przegląd epidemiologiczny* 2003; 57(4):607-12.
 24. Burnsed L.J., Hicks L.A., Smith L.M., et al. A large, travel-associated outbreak of legionellosis among hotel guests: utility of the urine antigen assay in confirming Pontiac fever. *Clin Infect Dis* 2007 Jan 15; 44(2):222-8.
 25. Marston B.J., Plouffe J.F., Breiman R.F. Preliminary findings of a community-based pneumonia incidence study. In: Barbaree J.M., Breiman R.F., Dufour A.P., eds. *Legionella: current status and emerging perspectives*. Washington, DC: American Society of Microbiology, 1993:36-7.
 26. Gupta S.K., Sarosi G.A. The role of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *The Medical clinics of North America* 2001 Nov; 85(6):1349-65, vii.
 27. Liu Y.N., Chen M.J., Zhao T.M., et al. A multicentre study on the pathogenic agents in 665 adult patients with community-acquired pneumonia in cities of China. *Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases (Zhonghua jie he he hu xi za zhi)* 2006 Jan; 29(1):3-8.
 28. Joseph C.A., Ricketts K.D.; European Working Group for Legionella Infections. Legionnaires disease in Europe 2007-2008. *Euro Surveill* 2010 Feb 25; 15(8):19493.
 29. Fields B.S., Benson R.F., Besser R.E. Legionella and Legionnaire's disease: 25 years of investigation. *Clinical Microbiology Reviews*, 2002; 15(3):506-526.
 30. Edelstein P.H., Cianciotto N.P. Legionella. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 2005, 6th ed., Philadelphia, Churchill Livingstone, 2711-2724.
 31. Joseph C.A. New outbreak of legionnaires' disease in the United Kingdom. *Editorial BMJ*; 2002; 325:347-348.
 32. Marrie T.J., De Carolis E., Yu V.L., Stout J. Canadian Community-Acquired Pneumonia Investigators. Legionnaires' disease - Results of a multicentre Canadian study. *Can J Infect Dis* 2003 May; 14(3):154-8.
 33. von Baum H., Ewig S., Marre R., et al. Competence Network for Community Acquired Pneumonia Study Group. Community-acquired Legionella pneumonia: new insights from the German competence network for community acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008 May 1; 46(9):1356-64.
 34. Lettinga K.D., Verbon A., Nieuwkerk P.T., et al. Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder among survivors of an outbreak of Legionnaires disease. *Clin Infect Dis* 2002 Jul 1; 35(1):11-7.
 35. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin. Infect. Dis* 2007; 44: S27-72.
 36. CDC Guidelines for prevention and control of nosocomial pneumonia. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1997; 46:31-34.
 37. Garcia-Fulgueiras A., Navarro C., Fenoll D., et al. Legionnaires' disease outbreak in Murcia, Spain. *Emerging Infectious Diseases*, 2003; 9(8):915-921.
 38. den Boer J.W., Yzerman E.P.F., Schellekens J., et al. A large outbreak of legionnaires' disease at a flower show, the Netherlands, 1999. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 37-43.
 39. Greig J.E., Carnie J.A., Tallis G.F., et al. An outbreak of Legionnaires' disease at the Melbourne Aquarium, April 2000: investigation and case-control studies. *Medical Journal of Australia*, 2004; 180 (11):566-572.
 40. Navarro C., Garcia-Fulgueiras A., Kool J.L. et al. Update on the outbreak of Legionnaires' disease in Murcia, Spain. *Eurosurveillance Wkly* 2001; 5.
 41. Sonder G.J., van den Hoek J.A., Bovijve L.P., et al. Changes in prevention and outbreak management of Legionnaires disease in the Netherlands between two large outbreaks in 1999 and 2006. *Euro Surveill* 2008 Sep 18; 13(38). pii: 18983.
 42. Pokrovskiy V.I., Prozorovskiy S.V., Tartakovsky I.S., и др. An outbreak of Legionella infection in Armavir. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 1988 Oct; (10):24-7.
 43. Онищенко Г.Г., Лазикова Г.Ф., Чистякова Г.Г., и др. Эпидемиологическая характеристика вспышки легионеллеза в г. Верхняя Пышма. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2008; 2: 82-85.
 44. Онищенко Г.Г., Лазикова Г.Ф., Чистякова Г.Г., и др. Эпи-

- демиологические версии расследования вспышки легионеллеза в г. Верхняя Пышма. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2008; 2:77-82.
45. Falco V., Fernandez de Silva, Alegre J., et al. Legionella pneumophila. A cause of severe community-acquired pneumonia. *Chest*. 1991;100:1007-1011.
 46. Yu V.L. Legionella pneumophila (Legionnaires' disease). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases, Philadelphia, Churchill Livingston, 2000: 2424-2435.
 47. Edelstein P.H. Legionnaires' disease. *Clin Infect Dis* 1993; 16:741-7.
 48. Покровский В.И., Прозоровский С.В., Тартаковский И.С. и др. Эпидемиология, клиника, лечение и профилактика легионеллеза: Методические рекомендации. Министерство здравоохранения СССР, 1988. ц 37 с.
 49. Sopena N., Force L., Pedro-Botet M.L., et al. Sporadic and epidemic community legionellosis: two faces of the same illness. *Eur Respir J* 2007 Jan; 29(1):138-42.
 50. Mslazimoglu L., Yu V.L. Can Legionnaires' disease be diagnosed by clinical criteria? A critical review. *Chest*, 2001;120(4):1049-1053.
 51. Sopena N., Pedro-Botet L., Mateu L., Tolschinsky G., Rey-Joly C., Sabria M. Community-acquired legionella pneumonia in elderly patients: characteristics and outcome. *J Am Geriatr Soc*. 2007 Jan;55(1):114-9.
 52. Macfarlane J.T., Miller A.C., Roderick Smith W.H., et al. Comparative radiographic features of community acquired Legionnaires' disease, pneumococcal pneumonia, mycoplasma pneumonia, and psittacosis. *Thorax*, 1984;39(1):28-33.
 53. Tan M.J., Tan J.S., Hamor R.H., et al. The radiologic manifestations of Legionnaire's disease. The Ohio Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Chest* 2000; 117:398-403.
 54. Sopena N., Sabria-Leal M., Pedro-Botet M.L., et al. Comparative study of the clinical presentation of Legionella pneumonia and other community-acquired pneumonias. *Chest* 1998; 113:1195-200.
 55. Sopena N., Pedro-Botet M.L., Sabria M., et al. Comparative study of community-acquired pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae, Legionella pneumophila or Chlamydia pneumoniae. *Scand J Infect Dis*. 2004; 36(5):330-4.
 56. Yu V.L., Kroboth F.J., Shonnard J., et al. Legionnaires' disease: new clinical perspective from a prospective pneumonia study. *Am J Med*. 1982 Sep;73(3):357-61.
 57. Cunha B.A. Severe Legionella pneumonia: rapid presumptive clinical diagnosis with Winthrop-University Hospital's weighted point score system (modified). *Heart Lung*. 2008 Jul-Aug; 37(4):311-20.
 58. Gupta S.K., Imperiale T.F., Sarosi G.A. Evaluation of the Winthrop-University Hospital criteria to identify Legionella pneumonia. *Chest*. 2001 Oct;120(4):1064-71.
 59. Лещенко И.В., Бобылева З.Д. Клинико-организационное руководство: «Внебольничная пневмония» (территориальный стандарт), Екатеринбург, 2002, 50 с. Или Лещенко И.В., Бобылева З.Д. Внебольничные пневмонии (методические рекомендации) Издание осуществлено при поддержке Европейского Союза в рамках программы Тасис через Проект «Развитие первичной медицинской помощи по принципу семейного врача. Москва, Медиа Сфера, 2004, 44с.
 60. Howden B.P., Stuart R.L., Tallis G., et al. Treatment and outcome of 104 hospitalized patients with legionnaires' disease. *Intern Med J*. 2003 Nov;33(11): 484-8.
 61. Hurter T., Rumpelt H.J., Ferlinz R. Fibrosing alveolitis responsive to corticosteroids following Legionnaires' disease pneumonia. *Chest* 1992 Jan;101(1):281-3
 62. Lowry P.W., Tompkins L.S. Nosocomial legionellosis: a review of pulmonary and extrapulmonary syndromes. *American Journal of Infection Control*, 1993: 21(1):21-27.
 63. Shelburne S.A., Kielhofner M.A., Tiwari P.S. Cerebellar involvement in legionellosis. *Southern Medical Journal*, 97(1):61-64.
 64. Бобылева З.Д., Лещенко И.В. Клиническое течение легионеллезной пневмонии в период эпидемической вспышки легионеллеза в Свердловской области. Уральский медицинский журнал 2009; 3: 123-133.
 65. Pedro-Botet M.L., Yu V.L. Treatment strategies for Legionella infection. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 May;10(7):1109-21.
 66. Garcia-Vidal C, Carratala J. Current clinical management of Legionnaires' disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2006 Dec; 4(6):995-1004.
 67. Griffin AT, Peyrani P, Wiemken T, Arnold F. Macrolides versus quinolones in Legionella pneumonia: results from the Community-Acquired Pneumonia Organization international study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010 Apr;14(4):495-9.
 68. Vesely J.J., Pien F.D., Pien B.C. Rifampin, a useful drug for nonmycobacterial infections. *Pharmacotherapy*, 1998: 18:345-357.
 69. Ewig S., Tuschy P., Fatkenheuer G. Diagnosis and treatment of legionella pneumonia. *Pneumologie*, 2002: 56:695-703.
 70. Edelstein P.H. Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires' disease: a review. *Clinical Infectious Diseases*, 1994: 21(3):5265-5276.
 71. Beoviu B, Bonac B, Kese D., et al. Aetiology and clinical presentation of mild community-acquired bacterial pneumonia. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2003: 22:584-591.
 72. Muder R.R. Other Legionella species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 6th ed., Philadelphia, Churchill Livingston, 2005: 2725-2730.
 73. Tompkins L.S., Roessler B.J., Redd S.C., et al. Legionella prosthetic-valve endocarditis. *New England Journal of Medicine*, 1988: 318(9):530-535.
 74. Brouqui P., Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clinical Microbiology Reviews*, 2001;14:177-207.
 75. Park D., Pugliese A., Cunha B.A. Legionella micdadei prosthetic valve endocarditis. *Infection*, 1994: 22:213-215.
 76. Gacouin A., Le Tulzo Y., Lavoue S., et al. Severe pneumonia due to Legionella pneumophila: prognostic factors, impact of delayed appropriate antimicrobial therapy. *Intensive Care Med*. 2002 Jun; 28(6):686-91. Epub 2002 Apr 20.
 77. Fairbank J.T., Mamourian A.C., Dietrich P.A., Girod J.C. The chest radiograph in Legionnaires' disease. Further observations. *Radiology* 1983; 147:33-4.
 78. Chastre J., Raghu G., Soler P., et al. Pulmonary fibrosis following pneumonia due to acute Legionnaires' disease. Clinical, ultrastructural, and immunofluorescent study. *Chest* 1987; 91:57-62.
 79. Lattimer G.L., Rhodes L.V., Salventi J.S. et al. The Philadelphia epidemic of Legionnaire's disease: clinical, pulmonary, and serologic findings two years later. *Ann Intern Med* 1979; 90:522-526.
 80. Joseph C., Lee J.V. Disease surveillance and public health management of outbreaks In: Bartram J., Chartier Y., Lee J.V., editors. Legionella and prevention of Legionellosis. WHO 2007. p. 139-160.
 81. Legionella and the prevention of Legionellosis. Edited by: Jamie Bartram, Yves Chartier, John V Lee, Kathy Pond and Susanne Surman-Lee WHO guideline. 2007, WHO Press, World Health Organization P - 252 / <http://www.who.int/>
 82. European guidelines for control and prevention of travel associated Legionnaires' disease EWGLI <http://www.ewgli.org/>
 83. Лазикова Г.Ф., Демина Ю.В., Покровский В.И. Малеев В.В., Тартаковский И.С., Карпова Т.И. Методические указания МУ 3.1.2.2412-08 «Эпидемиологический надзор за легионеллезной инфекцией».

Противовирусная терапия хронического гепатита С: достижения и проблемы. Прогноз ее эффективности (обзор литературы)

Фрезе Е. Б., очный аспирант кафедры внутренних болезней, эндокринологии и клинической фармакологии, ГОУ ВПО УГМА, г. Екатеринбург

Хлынов И. Б., к.м.н., заведующий Городским Гепатологическим Центром, г. Екатеринбург

Лисовская Т.В., профессор кафедры внутренних болезней, эндокринологии и клинической фармакологии, ГОУ ВПО УГМА, г. Екатеринбург

Antiviral therapy of chronic hepatitis C: achievements and problems. Efficiency prognosis (literature review)

Freze E.B., Khlynov I. B., Lisovskaya T.V.

Резюме

Несмотря на отработанные в настоящее время стандарты ведения больных вирусными гепатитами, остается актуальной проблема эффективности ответа на противовирусную терапию (ПВТ). В обзоре отражены современные представления о ПВТ, применяющейся у больных хроническим вирусным гепатитом С. Представлен критический анализ различных схем ПВТ и данные о предикторах эффективности лечения у данной категории пациентов.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, противовирусная терапия, прогноз, предикторы эффективности.

Summary

Though there are well-tested treatment protocols available for patients with viral hepatitis, the problem of response efficiency to antiviral therapy (AVT) still remains urgent. Review contains current standard-of-care antiviral therapy used for patients with chronic hepatitis C. The critical key analysis of different treatment regimens and data from efficiency predictors in this patients category is presented.

Keywords: chronic hepatitis C, antiviral therapy, prognosis, efficiency predictors

Введение

Хронический вирусный гепатит С (ХВГ С) является одной из ключевых проблем здравоохранения во всем мире в связи с широкой распространенностью и серьезными последствиями – циррозом печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК).

По данным ВОЗ в настоящее время в мире насчитывается более 170 млн. больных ХВГ С, а количество инфицированных HCV-инфекцией достигает 500 млн. человек [1-3]. ХВГ С занимает лидирующее место среди гепатотропных инфекций в развитых странах, где инфицировано 1-3 % населения. В России официальная регистрация заболевания началась с 1994 г., и в настоящее время больных хроническими формами и носителей HCV не менее 2 млн. человек [4]. Проведенные в последние годы

в России исследования показали, что частота выявления лиц с наличием анти-HCV в крови в разных регионах РФ заметно варьирует (от 0,7-1,1 до 4,5%), по Уральскому округу она составляет 2,4-2,7% [4].

Важной особенностью HCV является его генетическая неоднородность. Выделяют по меньшей мере шесть основных генотипов вируса (1-6), более 90 субтипов HCV, которые делятся на изоляты и квазивиды, возникающие в результате мутаций в ходе репликации вируса в организме человека. Считается, что для целей клинической практики необходимо различать 1a, 1b, 2a, 2b и 3a генотипы HCV, которые получили наибольшее распространение. На территории России преобладают 1b и 3a генотипы [4, 5].

Среди достижений в современной гепатологии на первое место, вероятно, следует поставить успехи в лечении ХВГ С. Однако, несмотря на отработанные в настоящее время протоколы ведения больных вирусными гепатитами, проблема эффективности ответа на противовирусную терапию (ПВТ) остается актуальной. Недостаточная эффективность лечения, также как и «ускользание» вируса из-под иммунного контроля, связана, прежде всего, с высокой скоростью репликации вируса и способностью его к образованию большого числа квазивидов.

Ответственный за ведение переписки -
Фрезе Елена Борисовна,
620131 г. Екатеринбург,
ул. Заводская 46а-40,
тел. 89122825500,
elenafreze@mail.ru

Остается достаточно многочисленной группа больных, не отвечающих на лечение или демонстрирующих рецидив заболевания в течение ближайшего времени после завершения ПВТ [3, 6-8], особенно это касается пациентов с 1b генотипом вируса. По данным регистрационных клинических исследований частота отсутствия ответа на современную ПВТ пегилированным интерфероном- $\alpha 2$ (Пег-ИФН- $\alpha 2$) и рибавирином составляет 31-66% в зависимости от вирусного генотипа, частота рецидивов спустя 24 недели после окончания лечения – 11-13% [2, 3, 9-12]. Согласно прогнозам к 2015 году число больных, не ответивших или продемонстрировавших рецидив после ПВТ, сравняется с числом первичных больных ХВГ С, ранее не получавших лечение [6].

Стандартные схемы лечения ХВГ С

Лечение больных ХВГ С, предусматривавшее преимущественно раз-личную по продолжительности монотерапию интерфероном- α (ИФН- α), уже давно не осуществляется, исключая больных, находящихся на гемодиализе. Комбинация ИФН- α и синтетического нуклеозидного аналога рибавирина – это современный лицензированный стандарт лечения ХВГ С [1, 13-16]. Терапия ХВГ С с использованием рибавирина и ИФН- α в настоящее время рекомендуется всем первичным пациентам. Согласно приказу Министерства здравоохранения и Социального Развития РФ №571 от 21.07.2006 [15] в стандартах медицинской помощи больным ХВГ С основными препаратами для ПВТ являются стандартный ИФН- α ($\alpha 2a$, $\alpha 2b$) либо пегилированный ИФН- α в комбинации с рибавирином. В то же время, европейские и американские стандарты ПВТ ХВГ С (EASL, AASLD) в настоящее время предусматривают использование лишь Пег-ИФН- α в сочетании с рибавирином [13, 14, 16]. Это сочетание является на сегодняшний день наиболее эффективной схемой ПВТ, при этом длительность лечения определяется генотипом вируса и составляет 48 нед. для 1, 4, 5 генотипа и 24 нед. для 2 и 3 генотипа. Активно дискутируется вопрос о возможном уменьшении или увеличении сроков лечения при условии быстрого или медленного ответа на него.

Согласно данным всех крупных исследований [9-12, 17-20] в схемах современной ПВТ не используется фиксированная доза рибавирина, а препарат дозируется исходя из массы тела пациента на момент начала ПВТ (13 ± 2 мг/кг/сут). Так, по данным исследования Fried et al. [9] стойкий вирусологический ответ (СВО) на ПВТ Пег-ИФН- $\alpha 2a$ и рибавирином в дозе 1000-1200 мг/сут составил для всех генотипов 56%, со снижением до 46% при 1-м генотипе и с увеличением до 76% при других генотипах вируса. По данным Hadziyannis et al. [10] СВО после аналогичной схемы ПВТ составил для всех генотипов 63%, со снижением до 60% при 1-м генотипе и с увеличением до 87% при не первом. Во всех проведенных исследованиях СВО оценивался с учетом соблюдения правила 80/80/80 (получение $\geq 80\%$ от курсовой дозы Пег-ИФН- α и $\geq 80\%$ от курсовой дозы рибавирина на протяжении $\geq 80\%$ от предписанной продолжительности лечения).

Однако, в России остается актуальной, прежде всего из экономических соображений, и часто используемой схема ПВТ с применением короткодействующих (стандартных) ИФН- α . По данным исследования Manns et al. [11] эффективность комбинированной ПВТ ХВГ С с использованием стандартных ИФН- α у больных с 1-м генотипом HCV составила 33,2%. Для пациентов со 2-м и 3-м генотипом аналогичные результаты составили 78,8%. По данным Лопаткиной Т. Н. [6] при использовании стандартного ИФН- $\alpha 2$ в схеме ПВТ СВО составлял 57%, достигая 91% при 2 и 3 генотипе и 42% при 1b генотипе. Первый генотип вируса в сочетании с высокой вирусологической нагрузкой (ВВН) снижал СВО до 36%.

Прогноз эффективности противовирусной терапии

Пациенты без ответа на комбинированную стандартную ПВТ представляют собой разнородную популяцию с различным сочетанием неблагоприятных факторов прогноза ПВТ. Эти факторы можно разделить на три категории:

1. Факторы вируса: генетическая гетерогенность, ВВН, мутации NS5-гена HCV, 1 генотип HCV.
2. Факторы пациента: степень фиброза (F3-F4 по Metavir) и ЦП, расовая принадлежность (негроидная раса), возраст старше 50 лет, мужской пол, масса тела, инсулинорезистентность (ИР), гипергликемия, стеатоз печени, алкогольная и наркотическая зависимость, внепеченочные проявления ХВГ С, HCV/HBV-коинфекция, HCV/HIV-коинфекция, психические заболевания, синдром перегрузки железом, низкий уровень АЛТ, длительное инфицирование.
3. Факторы лечения: предыдущая неоптимальная ПВТ, стратегия лечения, нежелательные явления, возникшие в ходе ПВТ, низкая приверженность к лечению.

Некоторые из этих факторов поддаются модификации перед проведением ПВТ, другие, такие как генотип вируса, уровень РНК HCV, выраженность фиброза, раса, возраст пациента являются неизменными. При оценке всех возможных факторов эффективности ПВТ (модифицируемых и немодифицируемых) можно увидеть, что резистентность к лечению чаще всего является вторичной, в то время как первичная резистентность к формированию СВО обусловлена, в основном, сочетанием таких факторов, как 1-й генотип HCV, ВВН, выраженный фиброз или ЦП. В том числе, по данным исследования IDEAL подтверждено, что к категории «сложных» больных ХВГ С относятся пациенты с набором немодифицируемых отрицательных прогностических предикторов успеха ПВТ: 1 генотип HCV, ВВН, выраженный фиброз или сформированный ЦП, негроидная раса.

В то же время целый ряд модифицируемых отрицательных факторов, также существенно влияющих на эффективность ПВТ (масса тела, ИР, алкогольная зависимость, стеатоз печени, низкая приверженность к лечению), позволяют обсуждать целесообразность коррекции данных изменений перед началом ПВТ для повышения шансов на формирование СВО.

В настоящее время с учетом известных прогностических факторов достижения СВО Университетской клиникой Саарланда разработан индивидуальный калькулятор шанса на выздоровление [21, 23]. Прогностическими факторами, определяющими процент успеха ПВТ ХВГ С, в нем являются: возраст, вирусный генотип, уровень вирусной нагрузки (ВН), уровень гаммаглутамилтранспептидазы, аланиновой трансферазы (АЛТ) и общего холестерина, степень фиброза (минимальный-умеренный фиброз либо тяжелый фиброз или ЦП) – определяемые до лечения, и концентрация HCV RNA на 4 и 12 неделе ПВТ.

Расчет степени вероятности терапевтического излечения в процентном соотношении был получен путем мультивариативной логической регрессии на основе данных пациентов, проходивших лечение Пег-ИФН- α и рибавирином. Но данная схема не может быть применена для прогнозирования эффективности ПВТ на основе стандартных ИФН- α , которые, вероятно, будут еще долго использоваться в России и в других странах мира.

В связи с чем остается актуальным вопрос выбора схемы ПВТ на основе математической модели прогноза до ее начала с учетом данных многофакторного анализа для каждого конкретного пациента, достигая еще большей приверженности их к лечению уже на предварительном этапе, и определения группы пациентов, которым любая схема ПВТ будет неэффективна.

Зависимость эффективности противовирусной терапии ХВГ С от факторов вируса

Одним из самых значимых предикторов эффективности ПВТ является такой немодифицируемый фактор как вирусный генотип. Главным механизмом «ускользания» вируса из-под иммунного надзора является высокий уровень репликации (1011-1012 копий в сутки) и высокая изменчивость возбудителя, которая реализуется путем непрерывного обновления его антигенной структуры, прежде всего гипервариабельного участка 1 (HVR1) оболочечного белка E2, к чему не успевает приспособиться иммунная система. Сосуществование у одного больного множества постоянно изменяющихся антигенных вариантов HCV получило наименование квазивидов. В результате сохраняются гипервариабельные штаммы, они становятся преобладающими и поддерживают активную репликацию. Причем скорость мутаций превышает скорость репликации, что и формирует присущую HCV многолетнюю персистенцию инфекции. Некоторые авторы считают, что наибольшая скорость мутаций присуща 1b генотипу HCV, что определяет более высокую частоту хронических форм и особые трудности ПВТ [5].

Генотип HCV имеет важное значение для оценки вероятности СВО и выбора схемы первоначальной ПВТ. Но, по мнению многих авторов, было бы неправильным сегодня говорить о том, что все больные с генотипами HCV 1 и 4 с трудом поддаются лечению, и наоборот, что все больные с генотипами 2 и 3 хорошо отвечают на ПВТ [5, 22].

Уже первые исследования показали большое значе-

ние такого фактора как исходная ВН: высокая вирусемия ($>400\,000$ МЕ/мл или $>2 \times 10^6$ коп/мл) достоверно ассоциировалась с меньшей, а низкая вирусемия - с большей эффективностью лечения как при 1, так и при 2 и 3 генотипах вируса. По данным исследования Fried M. et al. [9] частота СВО при 1 генотипе и ВВН составляла 41%, а в сочетании с низкой вирусологической нагрузкой (НВН) – 56%. Комбинация 2 и 3 генотипа и ВВН приводила к формированию СВО в 74%, а сочетание 2 или 3 генотипа и НВН увеличивало частоту СВО до 81%. По данным исследования Hadziyannis et al. [10] наличие ВВН снижает частоту СВО при 1 генотипе с 52% до 47%, по данным Manns M. et al. – с 42% до 30% соответственно [11]. Таким образом, даже такой столь существенный фактор прогноза ПВТ как ВН изолированно не может считаться достаточно информативным.

После начала лечения быстрый вирусологический ответ (БВО) является самым важным и мощным предиктором СВО. Установлено, что независимо от генотипа вируса у больных с БВО, вероятность СВО на 24-недельную терапию Пег-ИФН $\alpha 2a$ и рибавирином составляет 90% [7, 24-26].

Исследование ACCELERATE подтверждает предсказательное значение БВО у больных с 2 и 3 генотипом HCV и указывает на возможное адекватное сокращение курса ПВТ с учетом наличия БВО, особенно у пациентов с НВН [25, 26]. Хотя 24-недельный курс ПВТ обеспечивал более высокую частоту СВО, чем 16-недельный (90% и 82% соответственно при достижении БВО, и 49% и 27% соответственно при его отсутствии) независимо от исходной ВН. У больных с БВО, НВН и 1-м генотипом HCV отмечается очень высокая вероятность СВО, поэтому они также могут быть кандидатами на сокращенный курс 24-недельный курс лечения. Пациенты с 1-м генотипом и полным РВО имеют высокую вероятность СВО (около 65%) на стандартный 48-недельный курс ПВТ. У пациентов с 1-м генотипом HCV и частичным ранним вирусологическим ответом (РВО) может быть полезным увеличение длительности ПВТ с 48 до 72 недель [3, 8].

В то же время, если РВО отсутствует, то на лечение отвечают всего 0-3% больных (отрицательный предсказательный индекс 97-100%) [3, 9].

Согласно международным рекомендациям при отсутствии формирования РВО или при отсутствии медленного вирусологического ответа (МВО) больных относят в группу не отвечающих на лечение, и ПВТ должна быть прекращена в связи с низкими шансами на достижение СВО, что позволяет экономить затраты и избежать развития нежелательных явлений. В процессе исследования IDEAL [17, 25, 26] показано, что выявление больных без ответа на ПВТ возможно уже через 4 недели лечения. При анализе вирусологических данных в указанные сроки выяснилось, что со снижением уровня $VH < 1 \log_{10}$ от исходной наблюдаются высокие показатели отрицательного предсказательного индекса (95-97%), что свидетельствует о низких шансах на излечение. В отличие от РВО, БВО позволяет выделить пациентов, у которых выше всего вероятность СВО. Это очевидно при ре-

троспективном анализе результатов исследований Manns et al., Fried et al. [11, 27].

Одной из важных причин отсутствия РВО является низкая или нулевая приверженность к ПВТ, особенно важная в первые 12 недель лечения, а также необходимость снижения доз противовирусных препаратов в связи с развитием побочных эффектов и прерывание ПВТ на ранних сроках. Частичный РВО на ПВТ демонстрируют 15-20% больных ХВГ С, инфицированных 1 генотипом HCV, и лишь 3% с 2 или 3 генотипом.

При объединении результатов двух крупных рандомизированных международных клинических исследований (Hadziyannis et al., 2004 и Fried M. et al., 2002 г) было показано, что частота СВО на 48-недельную терапию Пег-ИФН α 2а и рибавирином у больных с 1 и 4 генотипом составляет 87% при достижении БВО и 68% при достижении полного РВО. Результаты когортного исследования PROPHECY [3, 28], вероятно, позволят добиться дальнейшей оптимизации ПВТ с учетом ответа на нее у больных как с 1, 4 так и с 2, 3 генотипами HCV.

Зависимость эффективности противовирусной терапии ХВГ С от сочетания факторов прогноза у пациента

Ситуация лечения ХВГ С существенно осложняется при наличии у пациента с ХВГ С другой патологии печени: коинфекции HBV, ВИЧ, болезни Вильсона, синдромом перегрузки железом, алкогольной болезни печени, неалкогольного стеатогепатита. В таких случаях особенно важен предварительный поиск всех прогностически значимых факторов, влияющих на противовирусный ответ, для выработки оптимальной тактики комплексной и этапной терапии.

У больных с избыточной массой тела повышена вероятность сопутствующего заболевания печени, связанного с ожирением (стеатоза или стеатогепатита), а также метаболического синдрома (МС), составляющие которого (сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия) требуют дополнительной коррекции, что, в конечном итоге, ведет к полипрагмазии и снижает комплаентность больного [22]. Приблизительно с 1996 г. стеатоз стал рассматриваться как некий неблагоприятный фон ПВТ. Впоследствии данное предположение было подтверждено многочисленными клиническими и экспериментальными работами. Особенно ярко негативное влияние стеатоза на достижение СВО продемонстрировано у пациентов с не 3а генотипом HCV и проявлениями гиперинсулинемии. В этой группе пациентов были получены данные о наличии тесной обратной корреляционной связи между частотой достижения СВО и результатами НОМА-теста [29, 30].

По данным различных исследований, жировая дистрофия гепатоцитов присутствует почти у 50% пациентов, инфицированных HCV [31, 32]. Достоверно установлено, что 3-й генотип HCV независимо ассоциирован со стеатозом печени у пациентов с ХВГ С. Более того, тяжесть стеатоза у этих больных напрямую связана с ВН [33, 34]. Известно, что частота ответа на стандартный ИФН- α в комбинации с рибавирином значительно снижается

у больных с высоким ИМТ. В то же время в ряде исследований указано на эффективность даже стандартной схемы ПВТ у данной категории пациентов [29]. Таким образом, несмотря на то, что масса тела является изученным предиктором эффективности ПВТ, прогноз лечения у пациентов с избыточной массой тела затруднителен и не всегда достоверен.

Известно, что употребление алкоголя значительно снижает выживаемость больных вирусным ЦП: 5-летней выживаемости достигают лишь 43%, значительно отличаясь в группе ЦП Child A (66%), Child B (50%) и Child C (25%) [35]. Среди механизмов влияния алкоголя на прогрессирование HCV-инфекции отмечают активацию репликации HCV, рост разнообразия квазивидов и мутаций вируса, увеличение апоптоза гепатоцитов, подавление иммунного ответа хозяина и нарастание стеатоза, повышение уровня железа в печени. Все это провоцирует быстрое прогрессирование болезни, высокую частоту формирования ЦП и ГЦК, более выраженные гистологические изменения в печени.

По мнению ряда авторов, прием «опасных доз» алкоголя (40-80 г для мужчин и 20-40 г для женщин чистого этанола в день в течение 10 и более лет) значительно ухудшает прогноз ПВТ и даже при заблаговременном отказе от алкоголя СВО не достигает таких показателей как у лиц, не употреблявших алкоголь в прошлом [36]. Однако по другим данным эффективность комбинированной ПВТ достоверно не различалась среди «трезвенников» и лиц с отягощенным алкогольным анамнезом, а сравнительный анализ частоты возникновения нежелательных явлений ПВТ также не выявил достоверных отличий между этими двумя группами [35]. В то же время показано, что частота развития ИФН-индуцированной депрессии у злоупотребляющих алкоголем выше, вследствие более низкой комплаентности таких больных [22], а возврат к приему алкоголя по окончании ПВТ повышает риск обострения ХВГ С и рецидива виремии [37].

Степень фиброза печени — независимый фактор прогноза достижения СВО при ПВТ ХВГ С. У больных с тяжелым поражением печени лечение затрудняют серьезные побочные эффекты ПВТ. Доказана значительная редукция степени фиброза (вплоть до исчезновения ЦП) под воздействием ПВТ [38].

У пациентов, инфицированных 2-м или 3-м генотипом вируса и имеющим F3-F4 стадию фиброза, вероятность развития СВО при лечении ИФН и рибавирином составляет 38%, в то время как у больных с F0-F2 — 75% [22, 38]. Снижение тяжести фиброза было наибольшим у пациентов, достигших СВО ($p < 0,0001$), но отмечено также при рецидиве ХВГ С ($p < 0,001$) и у больных с отсутствием ответа на лечение ($p < 0,07$) [38, 39]. Безусловно, фактор фиброза является одним из существенным предиктором прогноза эффективности ПВТ, однако он сопряжен с агрессивным диагностическим методом — пункционной биопсией печени, хотя в настоящее время в ряде случаев имеется возможность проведения анализа морфологического статуса печени методом фиброэластографии [40].

Использование активности АЛТ в качестве одного из критериев определения показаний к ПБТ позволяет выделить группу лиц с ХВГ С, у которых риск прогрессирования в ЦП выше, в то же время нормальные показатели активности АЛТ не исключают этот риск полностью [40, 41].

Согласно данным проспективных исследований, примерно у 30% пациентов с ХВГ С активность АЛТ сохраняется в пределах нормальных значений [40]. Доля пациентов среди инфицированных ХВГ С и имеющих нормальный уровень трансаминаз с выраженной степенью фиброза или переходом в ЦП составляет от 0,5% до 10%, преобладающей степенью фиброза является легкая или умеренная.

На сегодняшний день определено, что нормальная активность АЛТ сама по себе не может служить фактором, снижающим эффективность ПБТ, а ухудшение прогноза лечения можно предполагать в сочетании нормального уровня АЛТ и высокой степени фиброза печени (3-4 балла), вирусного генотипа и ВН, возраста старше 45 лет и других неблагоприятных факторов прогноза ПБТ. Данные нескольких крупных исследований показывают, что эффективность современной ПБТ, включающей ИФН и рибавирин у больных с нормальным и повышенным уровнем АЛТ одинакова как в целом, так и с учетом генотипа HCV [41-43].

Биохимический мониторинг обязателен наряду с вирусологическим в процессе лечения. Биохимическим ответом в ходе лечения считается снижение сывороточной активности АЛТ до нормы во время ПБТ, если она была повышена до начала лечения. Однако в ряде случаев активность АЛТ продолжает сохраняться на фоне ПБТ и отмечается диссонанс биохимического и вирусологического ответа. В литературе не встречается данных о возможной связи быстрой нормализации АЛТ (к 4 неделе ПБТ) и прогнозом эффективности ПБТ (достижением РВО и СВО).

Факторы проводимой противовирусной терапии, влияющие на ее эффективность

Приверженность больных к лечению – признанный фактор эффективности ПБТ [6, 20, 44, 45]. Известно, что выполнение больными ХВГ С правила 80/80/80, отражает высокую приверженность больных к лечению. И наоборот, при невыполнении этого правила вероятность развития СВО снижается на 30-50% [22, 46].

По данным исследования IDEAL [17, 18, 20] в группе больных, полу-чавших комбинированную ПБТ и приверженных к лечению, частота СВО составила от 37,2 до 66,7%. У пациентов, не выполнивших правило 80/80/80, частота СВО была низкой (от 15,5% до 28,9%), в том числе при наличии полного РВО и авиремии через 24 нед. лечения. В исследовании J.G. McHutchinson et al. [44] в группе больных, выполнивших правило 80/80/80, СВО наблюдался в 72%.

Кроме того, исследование IDEAL показало, что во всех исследуемых группах пациентов, получающих комбинированную ПБТ Пег-ИФН и рибавирином зарегистрированные

нежелательные явления были традиционными, а их частота схожей. Очевидно, что снижение дозы ИФН или рибавирина, связанное с развитием побочных эффектов, может быть причиной низкой эффективности ПБТ. Более важной для достижения основной цели ПБТ - СВО - является доза рибавирина, а не доза ИФН- $\alpha 2$: снижение дозы последнего уменьшает вероятность развития РВО у больных, инфицированных 1-м генотипом вируса, с 80 до 70%. Если же снижается доза обоих препаратов, вероятность развития РВО падает до 33% [17, 20].

Дополнительные предикторы эффективности противовирусной терапии

Синдром перегрузки железом (СПЖ). До сих пор противоречивы данные о влиянии СПЖ на результат ПБТ и естественное течение ХВГ С. Большинство зарубежных и отечественных авторов указывает на перегрузку железом как на фактор прогрессирования ХВГ С [35, 46, 49]. Железо как металл с переменной валентностью способно индуцировать образование активных форм кислорода, которые в свою очередь запускают реакции перекисного окисления липидов. Эти реакции, выступая в качестве универсального механизма повреждения клеточных мембран и индуктора апоптоза, обуславливают хроническое воспаление печеночной ткани с последующим каскадом реакций фиброгенеза.

Известно, что концентрация сывороточного железа – крайне ненадежный признак его избытка в организме. Существенно большую информацию несет уровень ферритина. Кроме того, ферритин – один из острофазовых показателей, в связи с чем его концентрация может повышаться при воспалении различной локализации. Однако, для ХВГ С, как и для других хронических гепатитов, острофазовый ответ не характерен, следовательно для выявления СПЖ у больных ХВГ С можно ориентироваться на уровень ферритина [47-49]. Все вышесказанное диктует необходимость определения наиболее значимых показателей обмена железа у пациентов до начала ПБТ.

Половой диморфизм. Мужской пол – известный отрицательный предиктор прогноза ПБТ ХВГ С. Обусловлено это тем, что наряду с возрастом пациента и длительностью инфицирования, он является независимым фактором ускорения процесса фиброгенеза. Каждые 10 лет, прожитые больным ХВГ С, снижают эффективность ПБТ примерно на 7% [50].

Экспериментальные данные показывают, что эстрогены (эстрадиол) обладают антифибротическим действием, вероятнее за счет ингибирования звездчатых клеток и антиоксидантного эффекта. При изучении течения ХВГ С во время беременности было выявлено, что повышение уровня тестостерона и эстрогенов снижает концентрацию циркулирующего вируса и понижает активность трансаминаз. Также некоторыми авторами было показано, что ЦП HCV-этиологии реже развивается у женщин, находящихся на заместительной гормональной терапии половыми гормонами. Поражение печеночной ткани при HCV-инфекции ведет к нарушению обмена липидов, синтеза альбуминов, затруднению перевода их в липопроте-

иды и эфиры холестерина, что в конечном итоге приводит к нарушению синтеза и инактивации эстрогенов в печени. Таким образом, имеющиеся изменения полового гормонального статуса как у мужчин, так и у женщин до начала лечения могут ухудшать прогноз при лечении ХВГ С. Однако, исследований, указывающих на особенности полового гормонального фона как предиктора эффективности ПБТ, до настоящего времени нет.

Выводы

Таким образом, анализ результатов применения раз-

личных схем ПБТ показывает, что у большого количества больных не развивается СВО. В этой связи, основной целью алгоритма отбора пациентов для ПБТ является определение тех из них, у которых СВО будет достигнут. Принимая решение о назначении терапии, необходимо критически оценить все возможные факторы прогноза лечения в совокупности. Поэтому одним из основных условий успешной ПБТ следует считать применение математического моделирования результатов ПБТ до начала и в процессе лечения с использованием всех предикторов ее эффективности. ■

Литература:

1. Foster G, Mathurin P. Current treatment of hepatitis C. *Antiviral Therapy* 2008; 13 (Suppl 1): S3-8.
2. Keffe EB. Chronic hepatitis C: Clin Gastroenterology and Hepatology 2005; 3: S102-105.
3. Marcellin P, Rizzetto M. Response-guided therapy: optimizing treatment now and in the future. *Antiviral Therapy* 2008; 13(Suppl 1):1-2.
4. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003.-384 с.
5. Lavillette D, Tarr AW, Voisset C et al. Characterization of host-range and cell entry properties of the major genotypes and subtypes of hepatitis C virus. *Hepatology*. 2005 Jan 19;41(2):265-274.
6. Бурневич Э.З., Лопаткина Т.Н., Никушкина Е.Н. Лечение больных хроническим гепатитом С без ответа на противовирусную терапию или с рецидивом после ее завершения. Гепатологический форум. 2007. 3. С. 3-10.
7. Berg T, Carosi G. Optimizing outcomes in patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 and 3. *Antiviral Therapy* 2008; 13(Suppl 1):17-22.
8. Lee S, Ferenci P. Optimizing outcomes in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 and 4. *Antiviral Therapy* 2008; 13(Suppl 1):9-16.
9. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Combination of peginterferon-alfa-2a (40kd) plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-982.
10. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355.
11. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, et al. Peginterferon-alfa-2b plus ribavirin compared with interferon-alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358:958-965.
12. Zeuzem S, Pawlotsky JM, Lukasiewicz E, et al. International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005; 43:250-257.
13. National Institutes of Health. Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis C: June 10-12, 2002. *Hepatology* 2002;36(Suppl 1): S3-S20.
14. Лечение гепатита С. Конференция-консенсус. Париж, Франция, 27-28 февраля 2002 г. Медицинская кафедра 2003; Т. 1. С.124-141.
15. Приказ Министерства Здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 21.07.2006 г. №571 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с хроническим вирусным гепатитом С».
16. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *AASLD/IDSA Practice Guidelines. Hepatology* 2004; 32:492-497.
17. Sulkowski MS, Lawitz E, Shiffman ML, et al. Final results of the IDEAL (Individualized Dosing Efficacy versus Flat Dosing to Assess Optimal Pegylated Interferon Therapy) phase IIIb study. *J Hepatol* 2008; 48(2):991.
18. McHutchinson JG, Sulkowski M. Scientific rationale and study design of the individualized dosing efficacy vs flat dosing to assess optimal pegylated interferon therapy (IDEAL) trial: determining optimal dosing in patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2008;15:475-481.
19. Dusheiko G, Nelson D, Reddy K. Optimizing antiviral therapy of chronic hepatitis C – ribavirin role. *Antiviral Therapy* 2008; 13(Suppl 1):23-30.
20. Бурневич Э.З. Уроки исследования IDEAL. Врач. Специальный выпуск 2008. С. 1-12.
21. Бурневич Э.З. 42 конференция Европейского общества по изучению печени (часть I). Гепатологический форум. 2007. 3. С. 29-32.
22. Зайцев И.А. Лечение больных хроническим гепатитом С, не ответивших на противовирусную терапию. Сучасни инфекции. 2007. №4. С. 41-50.
23. www.uniklinikum-saarland.de/hcvresponserechner
24. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon-alfa-2a (40kd); ribavirin therapy. *Hepatology*. 2006; 43: 954-960.
25. Shiffman ML, Suter F, Bacon B et al. Peginterferon-alfa-2a (Pegasys) plus ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with chronic hepatitis C genotype 2 or 3. The ACCELERATE investigators. *NEJM* 2007; 357(2):124-134.
26. Shiffman ML, Pappas S, Bacon B et al. Utility of virological response at weeks 4 and 12 in the prediction of SVR rates in genotype 2/3 patients treated with peginterferon-alfa-2a plus ribavirin: findings from ACCELERATE. *Hepatology* 2006; 44 Suppl 1:316A-317A.
27. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, et al. Predicting sustained virological response in chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon-alfa-2a and Ribavirin. *Hepatology* 2005; 43:425-433.
28. Абдурахманов Д. Т. Противовирусная терапия хронического гепатита С: пришло ли время менять существующие стандарты? Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2009. №1. С.16-21.
29. Никитин И. Г., Богомолов П.О. Инсулинорезистентность и гепатит С: могут ли наши новые представления изменить подходы к лечению? Фарматека. 2008. №2 (137). С.
30. Poynard T, Ratziu V, McHutchinson J et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alpha-2b and ribavirin on steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C.

- Hepatology 2003; 38: 75-85.
31. Romero-Gomez M, Del Mar Vioria M, Andrade RJ et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005; 128: 636-41.
 32. Delgado-Borrego A, Casson D, SC, Hoenefeld D et al. Hepatitis C virus is independently associated with increased insulin resistance after liver transplantation. *Transplantation* 2004; 77: 703-10.
 33. De Gottardi A, Paziienza V, Pugnale P et al. Peroxisome proliferators-activated receptor-alpha and-gamma mRNA levels are reduced in chronic hepatitis C with steatosis and genotype 3 infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 107-14.
 34. Poynard T, Shiff E, Terg R, et al. Sustained virological response (SVR) in the EPIC3 trial: week twelve virology predicts SVR in previous interferon; ribavirin treatment failures receiving Peginteron/Rebetol (PR) weight based dosing (WBD) (abstr). *J Hepatol* 2005;42(Suppl 2):A96.
 35. Буеверов А.О. Хронический гепатит С и сочетанная патология печени; Буеверов А. О. Маевская М. В. Фарматека - 2008 - №13 - С. 16-21.
 36. Маевская М.В. Хронический гепатит С и алкоголь. *Фарматека*. 2008. №9 (124) С.
 37. Cournot M, Glibert A, Castel F, et al. Management of hepatitis C in active drugs users: experience of an addiction care Hepatology unit. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28(6-7 Pt 1):533-39.
 38. Poynard T, McHutchinson J, Manns MP et al. Impact of pegylated interferon-alfa-2b plus ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1303-1313.
 39. Everson GT. Лечение гепатита С у больных с декомпенсированным циррозом печени. *Clin Gastroenterology and Hepatology* 2005;3:S106-112.
 40. Исаков В. А. Хронический вирусный гепатит С с нормальным уровнем аминотрансфераз: лечить или не лечить? *Клиническая Гастроэнтерология и Гепатология*. Русское издание. 2008. №1(1). С.20-23.
 41. Shiffman ML, Diago M, Tran A, Pockros P, et al. Chronic hepatitis C in patients with persistently normal alanine transaminase levels. *Clin Gastroenterology and Hepatology* 2006 May; 4(5):645-52.
 42. Gill ML, Sattar S, Atiq M et al. Treatment outcomes of chronic hepatitis C genotype 3 patients with normal versus elevated ALT level with peginterferon-alfa-2a and ribavirin therapy. *Gut* 2006; 55(Suppl V) A149.
 43. Zeuzem S, Diago M, Gane E, et al. Использование пэгинтерферона альфа-2а (40 кД) и рибавирина при хроническом гепатите С, протекающем без повышения уровня аминотрансфераз в сыворотке крови. *Клиническая Гастроэнтерология и Гепатология*. Русское издание. 2008. №1(1). С.39-47.
 44. McHutchinson JG, Manns MP, Patel K. et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:1061-1069.
 45. McHutchinson JG, Dev A, Patel K. A comparison of landmark trials for the current treatment of hepatitis C and the need for head-to head comparison. *Hepatol Rev* 2004; 1:49-56.
 46. Lindahl K, Stahle L, Bruchfeld A. et al. High-dose ribavirin in combination with standard dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005 Jan 19;41(2):275-279.
 47. Герман Е.Н., Буеверов А. О., Маевская М.В. и др. Гиперферритинемия у больного с хроническим гепатитом С. *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. 2009. №1. С.71-77.
 48. Мамаев С.Н., Лукина Е.А., Павлов Ч. С. Показатели метаболизма железа и антиоксидантная активность сыворотки крови у больных хроническим вирусным гепатитом С. *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. 2003. №2. С.32-37.
 49. Silva AP, Carvalho J, et al. Hepatic iron and chronic hepatitis C in a population of North Portugal. *Gut* 2006; 55(Suppl V) A151.
 50. Qasim A, Ingoldsby H, Norris S, et al. Fibrosis progression in chronic hepatitis C is significantly associated with patient's age and presence of fatty change on index biopsy. *Gut* 2006; 55(Suppl V) A151.

Особенности анти тромботической терапии при сочетании острого коронарного синдрома и фибрилляции предсердий

А.А. Липченко, к. м. н., доцент кафедры терапии ФПК и ПП ГОУ ВПО УГМА Росздрава, руководитель кардиологической службы медицинского объединения «Новая больница», г. Екатеринбург **Т.А. Бакулева**, аспирант кафедры терапии ФПК и ПП ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург **М.В. Архипов**, д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии ФПК и ПП ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург

Features of antithrombotic therapy of acute coronary syndrome in combination with atrial fibrillation

Lipchenko A.A., Bakuleva T.A., Arkhipov M.V.

Резюме

Фибрилляция предсердий является частым осложнением острого коронарного синдрома с одной стороны, с другой стороны, она может способствовать его развитию. Фибрилляция предсердий регистрируется у 5 – 23% больных, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома, и является маркером неблагоприятного прогноза. Сочетание острого коронарного синдрома и фибрилляции предсердий требует проведения более активной анти тромботической терапии как при инвазивной, так и консервативной стратегиях лечения, что сопровождается увеличением риска кровотечений. В обзоре проведен анализ имеющихся в литературе данных по анти тромботическому лечению этих пациентов при различных клинических ситуациях.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий, анти тромботическое лечение

Summary

Atrial fibrillation is the frequent complication following acute coronary syndrome on one side, and it may favour its evolution on the other side. Atrial fibrillation is registered in 5-23% of patients hospitalized for acute coronary syndrome, and predicts worth prognosis. Acute coronary syndrome in combination with atrial fibrillation needs more aggressive antithrombotic therapy in both invasive and conservative strategies of management that is attended by increasing of risk of bleeding. Analysis of issued data about antithrombotic therapy in patients in different clinical situations is presented in the review.

Key words: acute coronary syndrome, atrial fibrillation, antithrombotic therapy

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией и наблюдается дальнейший ее рост. Это обусловлено увеличением числа больных с артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД) [1,2], а также лиц пожилого и старческого возраста [3,4], что отражает изменение демографической ситуации в популяции населения индустриально развитых стран. Эти же факторы способствуют развитию ишемической болезни сердца (ИБС).

ФП ухудшает прогноз у больных с ИБС. Так по данным регистра REACH [5] такие сердечно-сосудистые со-

бытия как смерть, инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт у лиц с ФП встречались примерно в 1,7 раза, а сердечно-сосудистая смерть - в 2 раза чаще, чем у больных с синусовым ритмом (СР), что подтверждается результатами других исследований [6-9]. Распространенность ФП при ИБС составляет 12,5% [5].

ФП является достаточно частым осложнением острого коронарного синдрома (ОКС) с одной стороны, а с другой стороны, данное нарушение сердечного ритма может способствовать обострению коронарной болезни сердца. ФП регистрируется у 5 – 23% больных, госпитализированных по поводу ОКС [6, 10, 11, 12], и чаще встречается в возрастной группе старше 75 лет [13]. У пациентов ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) распространенность ФП выше, чем среди больных ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST). Это продемонстрировано при анализе крупных рандомизированных исследований, выполненных в последние годы, частота ФП при этих формах ОКС составила 8,0 % и 6,4%, соответствен-

Ответственный за ведение переписки -
Липченко Александр Анатольевич.
620109, г. Екатеринбург, ул. Заводская, 29.
Тел. 8(343) 242-49-15;
факс 8(343) 246-39-28;
E-mail: lipa@newhospital.ru

но [14]. Имеются многочисленные данные, что ФП является маркером неблагоприятного прогноза при ОКС как с подъемом, так и без подъема сегмента ST [8, 9, 11, 15, 16]. Прогноз при ФП ухудшается независимо от сроков ее возникновения. Так ФП, предшествующая развитию ОКС, также же, как и возникшая после госпитализации, ассоциируется с увеличением смертности, риска развития тромбоэмболических осложнений и инсульта [17], хотя худший прогноз все же демонстрируют пациенты с ФП, возникшей, как осложнение ИМ [14, 15, 18, 19]. Предикторами развития ФП у этих больных являются пожилой и старческий возраст, выраженное повышение креатинфосфокиназы, передняя локализация ИМ, более высокий класс по Киллипу, дисфункция ЛЖ, а также гипотензия или выраженная гипертензия [10]. В недавнем исследовании APEX-AMI [20], в котором участвовали пациенты ИМnST, подвергнутые первичному ЧКВ, было показано, что при впервые возникшей ФП риск развития 90 дневной смертности, шока, инсульта и сердечной недостаточности существенно выше по сравнению с пациентами, имевшими ФП до развития ИМ.

И ОКС, и ФП требуют активной антитромботической терапии. Современный стандарт лечения ОКС предусматривает применение сочетания антиагрегантов (аспирина с клопидогрелем) и антикоагулянтов (нефракционированного гепарина [НФГ], низкомолекулярных гепаринов [НМГ] или фондапаринукса), широко используются чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) [21-27]. Кроме того, при ИМnST в ранние сроки заболевания показана тромболитическая терапия (ТЛТ) [24-27]. Пациенты с ФП и ОКС, в том числе подвергнутые ЧКВ, при наличии ряда клинических показаний нуждаются также в длительной терапии антагонистами витамина К (АВК), из которых обычно используется варфарин. Речь в данном случае идет о добавлении к двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) (аспирин в комбинации с клопидогрелем) варфарина, т.е. о так называемой тройной терапии, либо о комбинации варфарина с каким-либо одним антитромбоцитарным препаратом. Это обусловлено тем, что в генезе тромбоза при ФП ключевую роль играют процессы гемокоагуляции, а активация тромбоцитов имеет меньшее значение [28]. В соответствии с этим АВК обеспечивают больший профилактический антитромботический эффект по сравнению с антитромбоцитарными средствами у данной категории больных [29-32].

Возможны ситуации, когда вопрос о назначении антитромбоцитарных препаратов и парентеральных антикоагулянтов, а также проведения ЧКВ при развитии ОКС должен решаться у пациентов уже получающих АВК по поводу ФП, либо другой причины. Как действовать в подобных ситуациях не всегда понятно. Причиной этого является отсутствие соответствующей доказательной базы, так как больные, получающие АВК, не включались в исследования, результаты которых позволили сформулировать современные подходы к антитромботической терапии при ОКС и ЧКВ [33].

Согласно существующим рекомендациям у всех пациентов с ФП, включая пароксизмальную форму, выделя-

ют факторы высокого, умеренного и низкого риска тромбоэмболических осложнений [35-37]. К факторам высокого риска относятся предшествующий инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА), митральный стеноз и протезы клапанов сердца; к факторам умеренного риска - возраст 75 лет и старше, АГ, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) 35% и ниже, СД; к факторам низкого риска (менее значимым) - женский пол, возраст от 65 до 74 лет, ИБС, тиреотоксикоз.

Возможен также подсчет риска тромбоэмболических осложнений в баллах. С этой целью используется ряд шкал, в частности шкала CHADS2 [35-37], в которой учитываются такие признаки, как сердечная недостаточность в настоящее время или в предшествующие 100 дней и/или ФВ ЛЖ 35% и ниже (1 балл), АГ (1 балл), возраст 75 лет и старше (1 балл), СД (1 балл), инсульт или ТИА в анамнезе (2 балла). При наличии у пациента 0 - 1 баллов риск расценивается как низкий, 2 - 3 баллов - средний, 4 и более баллов - высокий.

Выбор антитромботической терапии у пациентов с ФП определяется категорией риска тромбоэмболических осложнений. Пациентам, у которых в анамнезе имелся хотя бы один из факторов высокого риска рекомендуется длительный прием АВК. Такая же тактика предусмотрена и у пациентов с ФП при наличии двух и более факторов умеренного риска, а также у больных, имеющих по шкале CHADS2 два и более балла. В тех же случаях, когда возраст пациента менее 75 лет и у него отсутствуют другие факторы высокого и умеренного риска или количество баллов по шкале CHADS2 не более 1, рекомендуется применение аспирина в дозе 75 - 325 мг в сутки [36].

При назначении АВК в качестве целевого рассматривается МНО 2,5 (приемлемо его колебание в диапазоне от 2,0 до 3,0). При наличии протезов клапанов сердца интенсивность антикоагуляции и, соответственно, целевое МНО определяется типом протеза и составляет от 2,5 до 3,0 [36].

По мере увеличения риска тромботических осложнений, риск кровотечений также растет, что часто приводит к отказу от лечения АВК [34]. Вместе с тем, неадекватная терапия чревата увеличением риска развития тромботических событий, связанных как с ОКС, так и ФП. Таким образом, терапевтическая задача у этих больных заключается в оптимизации подходов к антитромботическому лечению при минимизации риска кровотечений.

В настоящем обзоре проанализированы варианты длительного антитромботического лечения при сочетании ОКС с ФП при различных клинических состояниях с целью выбора наиболее оптимальной терапии.

1. ОКС у больных с ФП, не получавших ранее АВК, при консервативной стратегии лечения

При консервативной стратегии лечения начальная антитромботическая терапия в большинстве случаев не отличается от той, которая проводится у больных с СР.

При наличии клинических показаний и отсутствии противопоказаний у больных ОКСнST выполняется ТЛТ, которая сочетается с применением антикоагулянтов в лечебных дозах. При применении стрептокиназы обычно назначаются НФГ, эноксапарин [38] или фондапаринукс [39], либо антикоагулянты не используются в случаях повышенного риска кровотечений. При применении альтеплазы и тенектеплазы сопутствующая АКТ обязательна, предпочтительной является терапия НФГ или эноксапарином. Длительность терапии НФГ составляет обычно 48 часов, эноксапарин и фондапаринукс желателно назначать на период индексной госпитализации (до 8 дней) [24-26]. Такая же тактика антикоагулянтной терапии осуществляется у пациентов, которым ТЛТ не проводилась [24-26].

У пациентов ОКСбпST при выборе ранней консервативной стратегии лечения предпочтение отдается фондапаринуксу, обладающему наиболее благоприятным профилем эффективности/безопасность [22,23,40]. Использование эноксапарина возможно у пациентов с низким риском кровотечений [22]. Данные препараты целесообразно назначать на период индексной госпитализации (до 8 дней) [22, 23]. Длительность применения НФГ составляет обычно от 2 до 5 дней.

Важным компонентом антитромботической терапии является использование аспирина и клопидогрела. Эти препараты показаны пациентам ОКСнST независимо от проведения ТЛТ. Причем пациентам в возрасте менее 75 лет назначается нагрузочная доза клопидогрела 300 мг, больным более старшей возрастной группы нагрузочная доза не рекомендуется и начальная доза препарата составляет 75 мг. Терапия клопидогрелем в поддерживающей дозе 75 мг должна продолжаться по меньшей мере 4 недели [24], а оптимально – до 12 месяцев [24-26].

Пациентам ОКСбпST назначение клопидогрела рекомендуется в нагрузочной дозе 300 мг с последующим ежедневным приемом 75 мг в сутки. Оптимальная продолжительность лечения – до 12 месяцев при условии отсутствия избыточного риска кровотечений [22-23].

Как при ОКС с подъемом, так и без подъема сегмента ST нагрузочная доза аспирина составляет 160 – 325 мг (не кишечнорастворимая форма), поддерживающая доза – 75 – 100 мг (любая лекарственная форма) [22-26].

У пациентов с высоким или умеренным риском тромбоэмболических осложнений, обусловленных ФП, следует рассмотреть вопрос дополнительного назначения АВК [36,37]. Это связано с тем, что ДАТ уступает АВК в отношении уменьшения риска сосудистой смерти, ИМ, инсульта и нецеребральных системных эмболий (НСЭ) у больных ФП. Данный факт был установлен в исследовании ACTIV W [30], в котором участвовали 6706 пациентов (средний возраст 70 лет) с постоянной (68%) или пароксизмальной формой ФП. В исследование включались пациенты, имевшие, по крайней мере, один из следующих факторов высокого риска сосудистых осложнений: возраст 75 лет и старше; АГ; перенесенный инсульт; ТИА или НСЭ; ФВ ЛЖ менее 45%; заболевание периферических артерий. У лиц в возрасте 55 – 74 лет при от-

сутствии перечисленных ФР критерием включения могли быть СД или установленная ИБС. Исключались больные с противопоказаниями к АВК, аспирину и клопидогрелу, перенесшие геморрагический инсульт, с выраженной тромбоцитопенией, протезированными клапанами сердца, митральным стенозом. Исследование ACTIV W было прекращено досрочно ввиду явного преимущества АВК над комбинацией аспирина и клопидогрела. Преимущество антикоагулянтов проявилось, главным образом, за счет снижения частоты инсультов, частота развития ИМ, сосудистой и общей смертности достоверно не различалась. Большие кровотечения, включая фатальные и тяжелые, возникали с одинаковой частотой в исследуемых группах больных, за исключением внутримозговых геморрагий, которые несколько чаще (21 случай против 11; $p=0,08$) встречались у пациентов, получающих АВК.

Риск тромбоэмболий у больных с пароксизмальной и постоянной формой ФП по результатам исследования ACTIV W оказался сопоставимым, а профилактическая терапия АВК при этих формах ФП оказалась более эффективной, чем комбинация аспирина и клопидогрела при меньшем риске всех кровотечений и сходном риске больших кровотечений [30].

Кроме ФП, добавление к антитромбоцитарным препаратам АВК рекомендуется также при наличии тромбов в полостях сердца, видимых при трансторакальной ЭхоКГ, выраженного локального нарушения сократимости стенок ЛЖ, механических протезах клапанов сердца, тромбоэмболии легочной артерии [36].

При консервативном лечении больных ОКС с показаниями для АВК рекомендуются придерживаться следующей тактики: у лиц моложе 75 лет с низким риском кровотечений добавить к аспирину (75 – 162 мг) варфарин (целевое МНО от 2 до 3, предпочтительна нижняя граница данного диапазона) (класс рекомендаций I, уровень доказанности В) [26,41]. Имеются указания на целесообразность использования более низкой дозы аспирина (менее 100 мг) в случае совместного использования с АВК [36]. Эффективность и безопасность данной комбинации у больных ОКС по сравнению с монотерапией аспирином оценивалась в исследованиях ATACS, CARS, OASIS-2, CHAMP, APRICOT-2, ASPECT-2, WARIS-2, LoWASA. Мета-анализ этих исследований ($n = 24470$) [42] показал, что комбинированная терапия варфарином и аспирином более эффективно, чем один аспирин, снижает риск повторного ИМ и смертности (ОР 0,88 [0,84 – 0,93], $p < 0,0001$). Однако риск геморрагических осложнений был существенно выше в группе комбинированной терапии (ОР 1,71 [1,41 – 2,07], $p < 0,00001$), чем в группе монотерапии аспирином, особенно при значениях МНО выше 2. Вместе с тем, у пациентов, перенесших ОКС и имеющих низкий или умеренный риск кровотечений, эффективность комбинации аспирина и варфарина значительно превышает риск кровотечений [43]. Длительность приема аспирина при его комбинации с АВК составляет не менее 3 месяцев [36]. В качестве альтернативы комбинированной терапии возможно назначение только варфарина (целевое МНО 2,5 – 3,5) (класс рекомендаций I, уро-

вень доказанности В), что целесообразно у больных с повышенным риском кровотечений [26,41].

При наличии показаний к АВК и непереносимости аспирина рекомендуется назначение монотерапии варфарином (целевое МНО 2,5 – 3,5) (класс рекомендаций I, уровень доказанности В) [26,41]. Терапия АВК возможна лишь при условии регулярного и тщательного мониторингирования МНО.

При отсутствии возможности адекватного контроля МНО у больных ФП целесообразна комбинированная терапия аспирином и клопидогрелем (в случае их переносимости), которая, как было показано в исследовании АСТIV А, более эффективна, чем один аспирин [44].

В исследовании АСТIV А сравнивалась эффективность ДАТ (аспирин + клопидогрел) с монотерапией аспирином у пациентов ФП с повышенным риском развития инсульта, которые не подходили для лечения АВК вследствие высокого риска кровотечений, решения врача или предпочтения больного. При включении пациенты должны были иметь ФП или не менее двух эпизодов ФП в предшествующие 6 месяцев, а также, по крайней мере, один из следующих факторов риска инсульта: возраст 75 лет и старше; АГ с назначенной терапией; перенесенный инсульт, ТИА или НСЭ; ФВ ЛЖ менее 45%; заболевание периферических артерий; возраст от 55 до 74 лет в сочетании с сахарным диабетом или ИБС. Исключались пациенты, нуждающиеся в терапии АВК или клопидогрелем, или с факторами риска кровотечений: язвенной болезнью в предшествующие 6 месяцев; геморрагическим инсультом в анамнезе; тромбоцитопенией; злоупотреблением алкоголем. Пациенты получали аспирин в дозах от 75 до 100 в сутки и рандомизировались на двойной слепой прием клопидогрела (75 мг в сутки) или плацебо. В любой момент исследования пациенты могли подвергаться электрической КВ с предшествующим и последующим открытым приемом АВК в течение 4 недель. Результаты исследования продемонстрировали, что ДАТ в сравнении с монотерапией аспирином уменьшала риск больших сосудистых событий (инсульт, НСЭ, ИМ, смерть от сосудистой причины) (ОР 0,89; 95% ДИ 0,62–0,83; $p=0,01$), прежде всего за счет снижения риска инсульта (ОР – 0,72; 95% ДИ 0,62–0,83; $p<0,001$) и небольшого снижения риска ИМ, не достигшего статистической значимости (ОР – 0,78; 95% ДИ 0,59 – 1,03; $p=0,08$). Частота НСЭ и общей смертности между группами не различалась. В группе клопидогрела отмечено значительно меньше ишемических инсультов (1,9% в год против 2,8% в группе плацебо; $p<0,001$), в том числе фатальных и приводящих к недееспособности (1,6% против 2,1%, соответственно; $p=0,001$), при недостоверно большем риске геморрагических инсультов (0,23% против 0,17%; ОР – 1,37; 95% ДИ 0,79–2,37). Большие кровотечения чаще регистрировались в группе клопидогрела, чем в группе плацебо (2,0% в год против 1,3%, соответственно, ОР – 1,57; $p < 0,001$), так же, как и тяжелые (1,5% против 1,0%; ОР 1,57; $p<0,001$). Смертельные кровотечения в исследуемых группах достоверно не различались (0,3% в группе клопидогрела против 0,2% в группе плацебо; ОР

– 1,56; $p=0,07$). Общий клинический эффект, оцененный как комбинация больших сосудистых событий и больших кровотечений, между группами достоверно не различался (ОР – 0,97; 95% ДИ 0,89 – 1,06; $p=0,54$).

Тем не менее, в случаях непереносимости АВК, или невозможности адекватной АКТ, или при низком риске тромбоэмболических осложнений, следует рассмотреть назначение комбинации клопидогрела и аспирина как приносящей больший общий клинический эффект (хотя и статистически недостоверный) в сравнении с монотерапией аспирином. При отсутствии же противопоказаний у больных с ФП высокого и умеренного риска следует назначать адекватную терапию АВК.

Вопрос о комбинации АВК и клопидогрела при консервативной стратегии лечения ОКС в клинических исследованиях не изучался, и рекомендации по совместному использованию данных препаратов отсутствуют.

АВК назначаются параллельно с антикоагулянтами для парентерального использования, которые отменяются при достижении целевого МНО в двух последовательных анализах, выполненных с интервалом в 1 сутки. Из парентеральных антикоагулянтов предпочтительны НМГ или фондапаринукс, т.к. длительность их применения согласно рекомендациям составляет до 8 дней, что позволяет в большинстве случаев подобрать адекватную дозу АВК.

2. ОКС у больных с ФП, не получавших ранее АВК, при инвазивной стратегии лечения

При первичном ЧКВ у пациентов с ОКСпST рекомендуется использовать НФГ, дозировка которого во время процедуры определяется уровнем активированного времени свертывания (АВС) крови или бивалирудин, который может быть использован как альтернатива НФГ в комбинации с ингибиторами ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов [27]. Для больных, подвергаемых ЧКВ после того, как им уже была назначена парентеральная АКТ, необходимо придерживаться следующих рекомендаций: у получающих НФГ ввести дополнительные болюсы НФГ под контролем АВС, либо использовать бивалирудин; у пациентов, получающих эноксапарин, дополнительно ввести препарат внутривенно в дозе 0,3 мг/кг, если последнее подкожное введение его было от 8 до 12 часов до процедуры, при сроке менее 8 часов – препарат дополнительно не вводится. У пациентов, получающих фондапаринукс, необходимо дополнительное внутривенное использование НФГ (50 – 60 ЕД/кг) [24]. Такой же тактики придерживаются при проведении ЧКВ у пациентов ОКСбпST. АКТ обычно прекращают после успешного проведения ЧКВ.

Чрезвычайно важную роль при проведении коронарной интервенции играет ДАТ, которая назначается как можно раньше. Нагрузочная доза клопидогрела составляет 300 – 600 мг, прасугрела – 60 мг [27]. Пациентам, которым имплантированы барометаллические стенты (БМС) или стенты с лекарственным покрытием (СЛП), рекомендован прием клопидогрела или прасугрела не менее 12

месяцев [27]. При низком риске геморрагических осложнений прием клопидогрела может быть продлен до 15 месяцев [27] и более, что целесообразно у пациентов, которым установлены СЛП. Если риск, связанный с последствиями кровотечений, перевешивает ожидаемую пользу от терапии тиенопиридинами, нужно рассмотреть более раннее ее прекращение [27].

При наличии строгих показаний для длительной АКТ у пациентов ФП, подвергнутых стентированию коронарных артерий, следует назначить тройную антитромботическую терапию (ТАТ), которая включает сочетание аспирина, клопидогрела и АВК. В настоящее время представляется, что ТАТ является наиболее эффективной как в отношении предупреждения тромбоза стентов, так и профилактики тромбозмимических осложнений, связанных с ФП. В ряде исследований [30, 45-48] показано, что ТАТ может быть сравнительно безопасной, по крайней мере, в случае ее краткосрочного использования, когда значения МНО не превышают 2,5. С целью ограничения длительности ТАТ после ЧКВ не рекомендуется имплантировать СЛП (если позволяет клиническая ситуация и/или анатомия поражения коронарных сосудов), а предлагается устанавливать БМС [49,50]. В этом случае возможно сокращение сроков приема клопидогрела [33,51] или аспирина [50], что связано со значительно более ранней резндотелизацией внутренней поверхности БМС по сравнению со СЛП. Причем комбинация АВК (МНО 2 – 2,5) с клопидогрелем в этой ситуации является более предпочтительной [50].

В недавно опубликованном соглашении рабочей группы по тромбозам Европейского общества кардиологов, Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA) и Европейской ассоциации чрескожных сердечно-сосудистых интервенционистов (EAPCI) сформулированы рекомендации по антитромботической терапии у пациентов с ФП, нуждающихся в приеме АВК и подвергшихся коронарному стентированию [50]. Рекомендации в этом согласительном документе в основном имеют уровень доказанности С (мнение экспертов) в связи с отсутствием больших проспективных рандомизированных исследований и/или регистров. Имеются лишь небольшие ретроспективные исследования, которые выполнены в одном лечебном учреждении [45,46,52-55], и ретроспективный анализ регистров GRACE и CRUSADE [47, 56].

В консенсусе ESC, EHRA и EAPCI [50] при выборе лечебной тактики у конкретного пациента рекомендовано учитывать клинические показания для проведения ЧКВ (плановая процедура или ОКС), тип коронарного стента (БМС или СЛП), риск кровотечений. По мнению Явелова И.С. [33] стоит также учитывать возможную локализацию кровотечения и его последствия у конкретного больного (если это позволяет сделать анализ имеющихся факторов риска). Большинство геморрагических осложнений (до 50%) при использовании антитромботической терапии по локализации являются желудочно-кишечными [57], что определяет важную роль соответствующих лечебных мероприятий по гастропротекции.

Для пациентов ОКСнST, подвергнутых первичному

ЧКВ, при наличии ФП и показаний к длительной АКТ рекомендуется использовать ТАТ в краткосрочном режиме (3 – 6 месяцев) или более длительное время у отдельных пациентов с низким риском кровотечений, в дальнейшем до 12 месяцев рекомендуется прием АВК с клопидогрелем 75 мг/день или в качестве альтернативы аспирином 75 – 100 мг/день (в этом случае следует добавить ингибиторы протонной помпы [ИПП], антагонисты H2 рецепторов или антациды) (класс рекомендаций II а, уровень доказанности С). В последующем пожизненно проводится монотерапия АВК с МНО 2 – 3 [50].

Аналогичный подход рекомендуется использовать у пациентов с ОКСбпST и ФП при наличии показаний к длительной АКТ. ТАТ применяется в течение 3 – 6 месяцев или более длительно у отдельных пациентов с низким риском кровотечений. У больных с высоким риском тромботических осложнений (по шкале GRACE или TIMI) АВК в комбинации с клопидогрелем 75 мг/день или, как альтернатива, аспирином 75 – 100 мг/день (в этом случае добавляются ИПП, антагонисты H2 рецепторов или антациды) назначаются до 12 месяцев (класс рекомендаций IIа, уровень доказанности С) с последующим пожизненным приемом АВК с МНО 2 – 3. При комбинации АВК с клопидогрелем и/или низкими дозами аспирина следует придерживаться целевого уровня МНО 2 – 2,5 (класс рекомендаций IIа, уровень доказанности С) [50].

У пациентов с высоким риском кровотечений настоятельно не рекомендуется имплантировать СЛП (если позволяет клиническая ситуация и/или анатомия поражения коронарных сосудов). После имплантации БМС ТАТ должна использоваться в течение 2 – 4 недель, далее проводится монотерапия АВК. В случаях установки СЛП ТАТ рекомендуется на протяжении 3 – 6 месяцев (СЛП 2-ого – 3-его поколения ассоциируются с более коротким временем резндотелизации и, соответственно, с меньшим необходимым периодом ТАТ), далее монотерапия ОАК. У отдельных пациентов с высоким риском тромботических осложнений к АВК может быть добавлен клопидогрел, несмотря на высокий риск кровотечений.

Во время плановой ЧКВ также не рекомендуется использовать СЛП, если не имеется определенных клинических и/или анатомических показаний. ТАТ назначается сроком на 4 недели после имплантации БМС у больных ФП и стабильной ИБС, затем используется длительная (12 месяцев) терапия АВК в комбинации с клопидогрелем 75 мг или в качестве альтернативы аспирином 75 – 100 мг в день (в этом случае добавляются ИПП, антагонисты H2 рецепторов или антациды) (класс рекомендаций IIа, уровень доказанности В) [50].

Прием клопидогрела 75 мг в день в комбинации с АВК и аспирином 75 – 100 мг в день необходим, как минимум, в течение 1 месяца после имплантации БМС, но более длительно при использовании СЛП: минимум 3 месяца для стентов «лимус» (с сиролимусом, такролимусом, эверолимусом) и минимум 6 месяцев для стентов с паклитакселом, в дальнейшей проводится терапия АВК в комбинации с клопидогрелем 75 мг в день или в качестве альтернативы аспирином 75 – 100 мг в день (в этом слу-

чае добавляются ИПП, антагонисты H2 рецепторов или антациды (класс рекомендаций II, уровень доказанности C) [50].

АВК должны быть назначены после процедуры как можно раньше [35]. По-видимому, при отсутствии другой АКТ АВК могут быть назначены на 2 – 3 сутки. Если после ЧКВ продолжается терапия парентеральными антикоагулянтами, то АВК назначаются дополнительно к ним. В этом случае антикоагулянты для парентерального введения отменяются согласно общепринятым правилам (после достижения целевых значений МНО в двух последовательных анализах, выполненных через сутки).

3. ОКС у пациентов, получавших ранее АВК, при консервативной стратегии лечения

Использование АВК является относительным противопоказанием для ТЛТ у пациентов ИМнСТ [24-26]. Причем, чем выше значения МНО, тем выше риск кровотечений. Это было показано, в частности, в крупном эпидемиологическом исследовании, в котором участвовали больные в возрасте 65 лет и старше, риск внутримозговых геморрагий после ТЛТ при МНО ≥ 4 был в 2,15 раза выше, чем при меньших значениях данного показателя [58]. При проведении ТЛТ в большинстве случаев варфарин следует временно отменить. Если ТЛТ проведена на фоне адекватной антикоагуляции варфарином, то целесообразно отказаться от дополнительного парентерального введения антикоагулянтов (НФГ, НМГ или фондапаринукса), что позволит избежать чрезмерной гипокоагуляции и уменьшить риск кровотечений, из которых наиболее опасны внутримозговые [33]. Наименьшая вероятность развития внутримозговых геморрагий наблюдается при применении стрептокиназы без гепарина [56-60].

Предлагаются следующие подходы к использованию антикоагулянтов у пациентов ОКС как с подъемом, так и без подъема ST, принимающих АВК [33].

1. При значениях МНО $< 1,5$ можно применять стандартные дозы антикоагулянтов для парентерального введения (НФГ, НМГ или фондапаринукс) на фоне отмены АВК.

2. При значениях МНО ≥ 2 рекомендуют отказаться от парентерального введения других антикоагулянтов с целью исключения чрезмерного угнетения процесса свертывания крови, увеличивающего опасность геморрагических осложнений [33]. Целесообразно продолжить терапию АВК под контролем МНО.

3. При значениях МНО 1,5 – 1,9 возможно использование половинных лечебных доз антикоагулянтов для парентерального введения (НФГ или фондапаринукс) или даже стандартных (полных лечебных) доз указанных антикоагулянтов, что можно обсуждать при низком риске кровотечений. Варфарин в этих случаях следует отменить.

Таким образом, у больных ОКС начало лечения антикоагулянтами для парентерального введения должно быть отложено до определения МНО и не начинается пока МНО не становится менее 2 [22].

С целью более быстрого устранения эффекта варфарина возможно было бы использовать комбинацию витамина K1 и внутривенного введения свежемороженой плазмы или фактора свертывания крови VII. Эту схему применяют при развитии тяжелых кровотечений, чрезмерно высоких значений МНО или необходимости в неотложной операции [33,37]. В других ситуациях ее использование чревато усугублением тромбообразования, кроме того при таком подходе отсутствуют апробированные схемы быстрого перехода с АВК на антикоагулянты для парентерального введения. Можно заключить, что коррекция антикоагуляции с помощью, по крайней мере, витамина K1 не рекомендуется до возникновения кровотечений [22].

Четкие сроки возобновления приема варфарина после ТЛТ и/или при лечении антикоагулянтами для парентерального введения в имеющихся рекомендациях не указаны. Они в каждом случае определяются индивидуально в зависимости от конкретной клинической ситуации и антитромботической терапии, которая проводилась в остром периоде ОКС. Рекомендуется как можно раньше при наличии соответствующих возможностей возобновить прием варфарина.

Как указывалось выше в разделе лечения ОКС у пациентов с ФП, не получавших исходно АВК, при консервативной стратегии сочетание аспирина и варфарина с целевым МНО 2 – 3 лучше, чем один аспирин, предотвращает ишемические и тромбоэмболические осложнения при длительном наблюдении, но вызывает больше кровотечений. По совокупным данным комбинация этих лекарственных средств в сроки от 3 месяцев до 5 лет не влияет на смертность, но позволяет предупредить развитие около 20 нефатальных ИМ и 10 нефатальных тромбоэмболических инсультов на 1000 леченых больных (снижение относительного риска - 30 и 57% соответственно). Платой за это является возникновение 10 крупных кровотечений на каждую 1000 леченых пациентов [33].

Эффективность монотерапии АВК в отношении предупреждения рецидива ИМ и цереброваскулярных осложнений была продемонстрирована в двух плацебо-контролируемых исследованиях, выполненных еще до широкого начала использования аспирина с целью вторичной профилактики [61,62].

Таким образом, при консервативном лечении больных ОКС с показаниями для АВК необходимо придерживаться терапевтических режимов, включающих комбинацию аспирина с АВК или монотерапии АВК. При этом следует руководствоваться рекомендациями, изложенными в разделе 1 настоящего обзора.

4. ОКС у пациентов, получавших ранее АВК, при инвазивной стратегии лечения

Пациенты с ОКС, которые до его развития принимали АВК, значительно реже подвергаются КАГ и ЧКВ, а время ожидания процедуры у них больше, чем у больных не принимавших препараты данной группы [48].

Использование антикоагулянтов при ЧКВ играет важную роль, так как они способствуют предотвраще-

нию тромботических осложнений. Проведение коронарных вмешательств только на фоне комбинации аспирина и клопидогрела, когда их рассматривали «в качестве альтернативы варфарину», привело к увеличению количества нежелательных явлений, связанных с тромбообразованием [49,56]. У пациентов, получающих АВК в связи с ФП или другими показаниями, возможно несколько подходов к использованию антикоагулянтов при проведении процедуры [33,50].

(1) Выполнение ЧКВ на фоне не прекращающегося приема АВК в тех случаях, когда МНО находится в границах терапевтического диапазона (от 2 до 3) у пациентов со средним или высоким риском тромбоэмболий. Данный подход уменьшает частоту осложнений, связанных с тромбозом, как во время проведения процедуры, так и в более отдаленном периоде по сравнению с использованием «терапии моста» (назначение гепарина на фоне временной отмены АВК) (класс рекомендаций II а, уровень доказанности С).

Эта стратегия в настоящее время активно обсуждается и рассматривается как более безопасная альтернатива «терапии моста». Приводятся данные, что продолжение антикоагуляции варфарином при проведении ЧКВ в подобных ситуациях демонстрирует хороший баланс тромботических и геморрагических осложнений [63-67]. Проведение коронарной ангиопластики у 530 больных, получавших терапевтическую дозу варфарина (МНО 2,1 – 4,8), показало низкий уровень тромботических событий без увеличения риска кровотечений [74]. Еще в одном небольшом исследовании [68] также не получено увеличение уровня кровотечений при проведении диагностических КАГ на фоне адекватной антикоагуляции варфарином, хотя, как и в предыдущем исследовании, процедуры выполнялись через бедренный доступ.

В соглашении экспертов ESC, EHRA, EAPCI [50] подчеркивается, что при выполнении ЧКВ на фоне продолжающейся терапии АВК рекомендуется использовать доступ через лучевую артерию, легко поддающуюся прижатию, что способствует значительному уменьшению частоты осложнений в месте пункции (крупная гематома, артериовенозная фистула, хирургическое лечение кровотечения) [33]. Слабым местом лучевого доступа на сегодняшний день является более высокая частота неуспешных процедур по сравнению с доступом через бедренную артерию (7,2% против 2,4%; $p < 0,001$).

При проведении первичного ЧКВ у пациентов ИМпСТ не следует назначать блокаторы ГП IIb/IIIa рецепторов, а также бивалирудин при МНО ≥ 2 (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности В) [50]. При более низких значениях МНО используют НФГ в средних дозах (30-50 ЕД/кг) для достижения нижнего терапевтического уровня АВС (250-300 сек у пациентов не получающих блокаторы ГП IIb/IIIa рецепторов и 200-250 сек при использовании блокаторов ГП IIb/IIIa рецепторов) (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности С). Необходима попытка аспирации тромба во время проведения процедуры (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности В) [50].

Не рекомендуется проводить ЧКВ на фоне терапии АВК при хронических окклюзиях коронарных артерий из-за потенциальной опасности их перфораций [50].

(2) При прекращении приема АВК более чем на 48 часов до ЧКВ у пациентов с высоким риском тромбоэмболий целесообразно назначить НФГ или НМГ. Данная терапия ассоциируется с более высоким риском кровотечений из места сосудистого доступа, вероятно из-за двойного типа антикоагуляции в «перекрываемом» периоде.

При этой стратегии ЧКВ выполняют обычно при значениях МНО 1,5-1,9 на фоне терапии НФГ или НМГ. Данный подход может быть целесообразным у больных с высоким риском тромбоэмболий (протезы клапанов сердца, ревматический митральный стеноз, ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака давностью до 3 месяцев). У этих пациентов не желательно прерывать лечение терапевтическими дозами антикоагулянтов [33, 69]. В этих случаях на фоне отмены варфарина и снижения МНО ниже границы терапевтического уровня начинают введение лечебной дозы гепарина. Одной из модификаций данной схемы является использование $\frac{1}{2}$ терапевтической дозы гепарина [33]. Эти рекомендации базируются на имеющемся опыте, так как больших исследований, которые бы поддерживали их нет. Имеются сведения о большей безопасности использования в этих ситуациях НФГ, а не НМГ [70-72].

После вмешательства возобновляется прием варфарина с небольших доз, отмена гепарина проводится по общепринятым правилам, когда при двух последовательных определениях МНО с интервалом в сутки получены значения в границах терапевтического диапазона.

Если после короткого перерыва в приеме АВК МНО находится близко к нижнему порогу терапевтического уровня, то данная степень антикоагуляции может быть адекватной для проведения вмешательства у многих пациентов (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности С). В частности такой подход приемлем у больных с ФП и механическими протезами клапанов сердца, когда имеется очень высокий риск тромбоэмболии и/или тромбоза протезированных клапанов во время перерыва в приеме АВК. У этих пациентов целесообразно проведение ЧКВ на фоне антикоагуляции варфарином с МНО на нижнем пороге терапевтического уровня (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности С).

(3) АВК отменяют за 5 суток до процедуры, при достижении уровня МНО $< 1,5$ выполняют ЧКВ на фоне стандартной терапии гепарином (33). После вмешательства, когда терапия гепарином прекращается, возобновляют прием АВК в дозах, которые обеспечивали терапевтический уровень МНО в период до возникновения потребности в ЧКВ. Если после процедуры сохраняется угроза кровотечений, произошли существенные изменения в проводимой терапии и состоянии пациента необходимо начинать титрацию варфарина с низких доз (2,5 – 5 мг/сутки) [33, 73].

Данная стратегия подходит для пациентов с относительно невысоким риском тромбоэмболических осложнений.

В настоящее время проводится ряд исследований, результаты которых, как полагают, дадут важную дополнительную информацию об использовании антикоагулянтов при ЧКВ у больных ФП, получающих АВК. Так в многоцентровом проспективном регистре AFCAS [74] будет проведено сопоставление эффективности и безопасности различных антитромботических режимов во время и после стентирования, различных типов стентов, а также бедренного и лучевого доступа при введении катетеров.

В открытом рандомизированном исследовании WOEST [75], в котором пациенты по разным показаниям получают АВК, после коронарного стентирования сравнивается применение комбинации АВК с аспирином в дозе 75 мг/сутки и клопидогрелем 75 мг/сутки с комбинацией АВК и клопидогреля. Первичной конечной точкой этого исследования является частота кровотечений, вторичной – ишемические события.

В открытом рандомизированном исследовании ISAR TRIPLE [76] изучается возможность уменьшения длительности тройной антитромботической терапии, включая АВК, после имплантации СЛП с 6 месяцев до 6 недель.

Анализ подгрупп из других продолжающихся и уже закончившихся исследований (RELY, ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE-AF, TIMI 48) по предотвращению инсульта у пациентов ФП с помощью новых оральных антикоагулянтов возможно предоставит дополнительную информацию, т.к. некоторые больные, участвующие в этих испытаниях, могут принимать аспирин или подвергаться ЧКВ.

5. Профилактика геморрагических осложнений

Кровотечения являются наиболее распространенными неишемическими осложнениями при терапии ОКС и вероятно чаще возникают у пациентов с ФП, особенно при терапии АВК [50]. Ежегодная частота больших кровотечений варьирует от 2 до 15% [50] в зависимости от вида ОКС и очень сильно зависит от интенсивности антитромботической терапии и использования инвазивных процедур. Кровотечения и связанные с ними гемотрансфузии ассоциируются с повышением смертности и частоты ишемических событий. Предикторами больших кровотечений являются: пожилой возраст, женский пол, указания на кровотечения в анамнезе, почечная недостаточность, использование ЧКВ и ингибиторов ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов [77]. Специальных исследований по выявлению предикторов кровотечений у больных с ФП на фоне ОКС или при проведении ЧКВ не было, но данные ряда регистров позволяют сделать заключение, что перечисленные выше факторы риска применимы и для этой группы пациентов. Внутригоспитальная частота больших кровотечений, включая геморрагический инсульт, среди пациентов с ОКС без ФП варьирует от 4-6 до 9% [47, 48, 78].

Предложен и используется ряд шкал индивидуальной оценки риска кровотечений у пациентов с ОКС [78-

80]. У больных, получающих АВК, для оценки риска кровотечений рекомендуется учитывать следующие факторы: возраст ≥ 65 лет – 1 балл; предшествующий инсульт – 1 балл; кровотечения в анамнезе – 1 балл; гематокрит $< 30\%$ или креатинин сыворотки крови $> 1,5$ мг/дл или сахарный диабет – 1 балл. Если у пациента отсутствуют перечисленные факторы, то есть количество баллов равно 0, то риск кровотечений расценивается как низкий и частота крупных кровотечений за год составляет 3%. При сумме баллов от 1 до 2 риск кровотечений расценивается как средний, а от 3 до 4, как высокий. Ежегодная частота кровотечений при среднем риске составляет 8 – 12%, а при высоком риске – 30- 48% [49].

Для уменьшения риска кровотечений в современных рекомендациях предлагается использовать минимально эффективные дозы аспирина (75-80 мг/сутки), поддерживать МНО на нижней границе терапевтического уровня (2-2,5 у пациентов без механических клапанов сердца) и сократить продолжительность приема клопидогреля [51], или аспирина [50] до минимально возможной. Причем сочетание аспирина, клопидогреля и АВК используется только в случаях строгих показаний, когда предполагаемая польза перевешивает риск кровотечений [22,23]. При этом необходим тщательный и частый (еже-недельный у некоторых пациентов) контроль МНО [49].

Обоснованным подходом для снижения риска кровотечений представляется использование комбинации АВК и одного из антитромбоцитарных препаратов. Причем в настоящее время до конца не ясно какой из двух антиагрегантов предпочтительней оставить для предотвращения тромбоза стента [49]. Долговременное применение клопидогреля ассоциируется с меньшей частотой осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (включая кровотечения) [47, 81, 82]. Вместе с тем, приводятся данные об одинаковом профиле безопасности клопидогреля и комбинации аспирина с ингибитором протонной помпы (ИПП) в плане возникновения повторных язвенных кровотечений [83]. Результаты некоторых проспективных исследований показали большую эффективность клопидогреля в отношении профилактики тромботических осложнений в подгруппе пациентов высокого риска [82]. Однако данные ряда регистров, не продемонстрировали значимых различий в эффективности клопидогреля и аспирина при добавлении к АВК у пациентов, подвергнутых стентированию [78]. В настоящее время эксперты отдают предпочтение комбинации клопидогреля и АВК как продолжение тройной антитромботической терапии. В качестве альтернативы считается возможной использование комбинации АВК с аспирином и ИПП [50].

Для снижения риска геморрагических осложнений в месте пункции рекомендован лучевой доступ, так как более 85% больших кровотечений при ЧКВ связаны с пункцией бедренной артерии [50].

У пациентов с высоким риском кровотечений с целью минимизации длительности приема антитромбоцитарных препаратов следует строго ограничить использование СЛП, при которых опасность тромбоза может со-

храняться в течение нескольких лет. В некоторых ситуациях предпочтительней может быть обычная баллонная ангиопластика при условии удовлетворительного ангиографического результата или операция коронарного шунтирования [50].

Для предотвращения желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) целесообразно назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) [37,84] больным, получающим ДАТ, а также сочетание антиагрегантов с АВК. Причем во втором случае добавление ИПП рекомендовано даже при отсутствии других факторов риска ЖКК [37,84]. Эффективность ИПП в отношении уменьшения риска кровотечений у пациентов, принимающих антитромбоцитарную терапию, включая клопидогрел, подтверждено в крупном ретроспективном когортном исследовании [85].

Однако недавно стали появляться сообщения о неблагоприятном взаимодействии ИПП с клопидогрелом, которое увеличивает риск тромботических событий [86,87]. Этот эффект объясняется тем, что ИПП блокируют метаболизирующий лекарства фермент (CYP2C19), который ответственен за превращение клопидогрела в

его активную форму, что уменьшает влияние препарата на агрегацию тромбоцитов [88]. Допускается также существование и других механизмов влияния ИПП на эффективность клопидогрела. Следует отметить, что данные об уменьшении эффективности клопидогрела при одновременном использовании с ИПП являются противоречивыми. Так в ряде исследований не были получены убедительные результаты, подтверждающие это неблагоприятное взаимодействие [89-93], которое, по некоторым данным, касается только омепразола и эзомепразола.

Отсутствуют свидетельства того, что противосвертывающему действию клопидогрела препятствуют другие ИПП, в частности пантапризол, а также большинство H₂-блокаторов (кроме циметидина) и антацидов.

По мнению экспертов на сегодняшний день врач должен в каждом конкретном случае самостоятельно взвешивать аргументы за и против одновременного применения с ДАТ (или только с клопидогрелом) ИПП, осознавая, что значимость аргументов «за» возрастает с увеличением риска желудочно-кишечных осложнений [94]. ■

Литература:

1. Kannel W. B., Abbott R. D., Savage D. D. et al. Epidemiology features of chronic atrial fibrillation: the Framingham Study. *N Eng J Med* 1982; 306: 1018-22.
2. Dublin S., Glazer N. L., Smith N. L. et al. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation. *J Gen Intern Med* 2010; DOI: 10.1007/s11606-010-1340-y.
3. Feinberg W. M., Blackshear J. L., Laupacis A. et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995; 155: 469-73.
4. Go A. S., Hylek E. M., Phillips K. A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythms management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370-5.
5. Goto S., Bhatt D. L., Rother J., Alberts M., Hill M. D., Ikeda Y., Uchiyama S., D'Agostino R., Ohman E. M., Liao C.-S., Hirsch A. T., Mas J.-L., Wilson P. W. F., Corbalán R., Aichner F., Steg P. H., on behalf of the REACH Registry Investigators. *Am Heart J* 2008; 156: 855-63.
6. Goldberg R. J., Yarzebski J., Lessard D., Wu J. Gore J. M. Recent trends in the incidence rates of and death rates from atrial fibrillation complicating initial acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J* 2002; 143: 519-27.
7. Kinjo K., Sato H., Ohnishi Y. et al. Prognostic significance of atrial fibrillation/atrial flutter in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1150-4.
8. Wong C. K., White H. D., Wilcox R. G. et al. Significance of atrial fibrillation during acute myocardial infarction, and its current management: insights from the GUSTO-3 trial. *Card Electrophysiol Rev* 2003; 7: 201-7.
9. Lehto M., Snapinn S., Dickstein K. et al. Prognostic risk of atrial fibrillation in acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction: the OPTIMAAL experience. *Eur Heart J* 2005; 26: 350-6.
10. Rathore S. S., Berger A. K., Weinert K. P. et al. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation* 2000; 101: 969-74.
11. Crenshaw B. S., Ward S. R., Granger C. B. et al. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience: Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 406-13.
12. Wong C. K., White H. D., Wilcox R. G. et al. New atrial fibrillation after acute myocardial infarction independently predicts death: the GUSTO-III experience. *Am Heart J* 2000; 140: 878-85.
13. Stenström U., Lindbäck J., Wallentin L. et al. Anticoagulation therapy in atrial fibrillation in combination with acute myocardial infarction influences long-term outcome: a prospective cohort study from the Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA). *Circulation* 2005; 112: 3225-31.
14. Lopes R. D., Pieper K. S., Horton J. R. et al. Short- and long-term outcomes following atrial fibrillation in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *Heart* 2008; 94: 867-73.
15. Pizzetti F., Turazza F. M., Franzosi M. G. et al. Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction: the GISSI-3 data. *Heart* 2001; 86: 527-32.
16. Донецкая О. П., Евдокимова М. А., Осмоловская В. С. и соавт. Прогностическая значимость мерцательной аритмии у перенесших острый коронарный синдром больных. *Кардиология* 2009; 1: 19-24.
17. Шульман В. А., Шестерня П. А., Головенкин С. Е., Радионов В. В. Фибрилляция предсердий у больных инфарктом миокарда: предикторы возникновения, влияние на ближайший и отдаленный прогноз. *Вестник Аритмологии* 2005; 39: 5-9.
18. Goldberg R. G., Seeley D., Becker R. C. et al. Impact of atrial fibrillation on the in-hospital and long-term survival of patients with acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J* 1990; 119: 996-1001.
19. Pedersen O. D., Baggar H., Kimber L., Torp-Perdersen C. The occurrence and prognostic significance of atrial fibrillation/flutter following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999; 20: 748-54.
20. Renato D. Lopes, Laine E. Elliott, Harvey D. White et al. Antithrombotic therapy and outcomes of patients with atrial fibrillation following primary percutaneous coronary intervention: results from the APEX-AMI trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 2019-28.
21. Лечение острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Российские рекомендации. Москва; 2006.

22. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the Diagnosis and treatment of non-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-1660.
23. Guidelines of the American College of Cardiology/American Heart Association 2007 for The Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1-157.
24. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации. Москва; 2007.
25. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-45.
26. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2004; 110: e82-e292.
27. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update). *Circulation* published online Nov 18 2009: 2271-2306.
28. Панченко Е.П., Крощаева Е.С. Профилактика тромбоэмболий у больных мерцательной аритмией. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2007.
29. Lip G. Y. H., Lim H. S. Atrial fibrillation and stroke prevention. *Lancet Neurol* 2007; 6: 981-93.
30. Connolly S., Pogue J., Hart R. et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 367 (9526): 1903-12.
31. Watson T., Shantsila E., Lip G. Y. H. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009; 373: 155-66.
32. Wysokinski W. E., Owen W. G., Fass D. N. et al. Atrial fibrillation and thrombosis: immunohistochemical differences between insitu and embolized thrombi. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1637-44.
33. Явлов И.С. Спорные вопросы антикоагулянтной терапии: обострение коронарной болезни сердца и чрескожные вмешательства у больных с мерцательной аритмией, принимающих антагонисты витамина К. *Тер. архив* 2009; 9: 62-8.
34. Hylek E. M., Evans-Molina C., Shea C. et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007; 115: 2689-96.
35. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *JACC* 2006; 48: 854-906.
36. Singer D. E., Albers G. W., Dalen J. E. et al. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 546S-592S.
37. Анти тромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Российские рекомендации. Москва 2009; 20 с.
38. Antman E. M., Morrow D. A., McGabe C. et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: www.nejm.org.
39. The OASIS-6 Trial Group. Effects of Fondaparinux on Mortality and Reinfarction in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. The OASIS-6 Randomized Trial. *JAMA* 295; March 14, 2006 E1-E12. www.jama.com
40. Yusuf S., Mehta S. R., Chrolavicius S. et al. Efficacy and safety of fondaparinux compared to enoxaparin in 20078 patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. The OASIS (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes)-5 Investigators. *N Engl J Med* 2006; 354: 1464-76.
41. Kushner F. G., Antman E. M. Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation After ST-Elevation Myocardial Infarction: New Evidence to Guide Clinical Practice. *Circulation* 2005; 112: 3212-4.
42. Andreotti F., Testa L., Biondi-Zoccai G. G. L. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25307 patients. *Eur Heart J* 2006; 27 (5): 519-26.
43. Rothberg M. B., Celestin C., Fiore L. D. et al. Warfarin plus Aspirin after Myocardial Infarction or the Acute Coronary Syndrome: Meta-Analysis with Estimates of Risk and Benefit. *Ann Intern Med* 2005; 143: 241-50.
44. The ACTIVE Investigators. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360 (20): 2066-78.
45. Karjalainen P. P., Porela P., Ylitalo A. et al. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J* 2007; 28: 726-32.
46. Ruiz-Nodar J. M., Marin F., Hurtado J. A. et al. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation. *JACC* 2008; 51: 818-25.
47. Nguyen M. C., Lim Y. L., Walton A. et al. Combining warfarin and antiplatelet therapy after coronary stenting in the Global Registry of Acute Coronary Events: is it safe and effective to use just one antiplatelet agent? *Eur Heart J* 2007; 28: 1717-22.
48. Rossini R., Musumeci G., Lettieri C. et al. Long-term outcomes in patients undergoing coronary stenting on dual oral antiplatelet treatment requiring oral anticoagulant therapy. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1618-23.
49. Rubboli A., Halperin J. L., Airaksinen K. E. J. et al. Antithrombotic therapy in patients treated with oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. An expert consensus document with focus on atrial fibrillation. *Annals of Medicine* 2008; 40: 428-36.
50. Lip G. Y. H., Huber K., Andreotti F. et al. Management of Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Patients Presenting with Acute Coronary Syndrome and/or Undergoing Percutaneous Coronary Intervention/Stenting. A Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association [EHRA] and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions [EAPCI]. *Thromb Haemost* 2010; 103: 13-28.
51. Явлов И.С. Особенности анти тромботического лечения после стентирования коронарных артерий у больных с мерцательной аритмией, принимающих антагонисты витамина К. *Атеротромбоз* 2009; 2 (3): 20-9.
52. Orford J. L., Fasseas P., Melby S. et al. Safety and efficacy of aspirin, clopidogrel, and warfarin after coronary stent placement in patients with an indication for anticoagulation. *Am Heart J* 2004; 147: 463-7.
53. Mattichak S. J., Reed P. S., Gallagher M. J. et al. Evaluation of safety of warfarin in combination with antiplatelet therapy for patients treated with coronary stents for acute myocardial infarction. *J Intervent Cardiol* 2005; 18: 163-6.
54. Porter A., Konstantino Y., Iakobishvili Z. et al. Short-term triple therapy with aspirin, warfarin, and a thienopyridine among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 68: 56-61.
55. Lip G. Y. H., Karpf M. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: the need for consensus and management guideline. *Chest* 2006; 130: 1823-7.
56. Wang T. Y., Robinson L. A., Ou F.-S. et al. Discharge antithrombotic strategies among patients with acute coronary syndrome previously on warfarin anticoagulation: physician practice in the CRUSADE registry. *Am Heart J* 2008; 155: 361-8.

57. Buresly K., Eisenberg M. J., Zhang X., Pilote L. Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2005; 165: 784-9.
58. Brass L. M., Lichtman J. H., Wang Y. et al. Intracranial hemorrhage associated with thrombolytic therapy for elderly patients with acute myocardial infarction. Results from the Cooperative Cardiovascular Project. *Stroke* 2000; 31: 1802-11.
59. Simoons M. L., Maggioni A. P., Knatterud G. et al. Individual risk assessment for intracranial hemorrhage during thrombolytic therapy. *Lancet* 1993; 342: 1523-8.
60. Sloan M. A., Guidiano R. P., Thompson S. L. Prediction of intracranial hemorrhage in the InTIME-II trial. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 372A.
61. Smith P., Arnesen H., Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323: 147-52.
62. Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 499-503.
63. Annala A., Karjalainen P., Porela P. et al. Safety of diagnostic coronary angiography during uninterrupted therapeutic warfarin treatment. *Am J Cardiol* 2008; 102: 386-90.
64. Karjalainen P., Vikman S., Niemelä M. et al. Safety of percutaneous coronary intervention during uninterrupted oral anticoagulant treatment. *Eur Heart J* 2008; 29: 1001-10.
65. Wazni O., Beheiry S., Fahmy T. et al. Atrial fibrillation ablation in patients with therapeutic international normalized ratio: comparison of strategies of anticoagulation management in the periprocedural period. *Circulation* 2007; 116: 2531-4.
66. Jessup D., Coletti A., Muhlestein J. et al. Elective coronary angiography and percutaneous coronary intervention during uninterrupted warfarin therapy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 60: 180-4.
67. Helft G., Dambrin G., Zaman A. et al. Percutaneous coronary intervention in anticoagulated patients via radial artery access. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 73: 44-7.
68. El-Jack S., Ruygrok P., Webster M. et al. Effectiveness of manual pressure hemostasis following transfemoral coronary angiography in patients on therapeutic warfarin anticoagulation. *Am J Cardiol* 2006; 97: 485-8.
69. Douketis J. D., Berger P. B., Dunn A. S. et al. The Perioperative Management of Antithrombotic Therapy. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 299S-339S.
70. Spyropoulos A., Turpie A., Dunn A. et al. Clinical outcomes with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin as bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants: the REGIMEN registry. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1246-52.
71. Kovacs M., Kearon C., Rodger M. et al. Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation* 2004; 110: 1658-63.
72. MacDonald L., Meyers S., Bennett C. et al. Post-cardiac catheterization access site complications and low-molecular-weight heparin following cardiac catheterization. *J Invasive Cardiol* 2003; 15: 60-2.
73. Ansell J., Hirsh J., Hylek E. et al. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 160S-198S.
74. Management of Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Coronary Artery Stenting (AFCAS). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00596570> [accessed 6th June 2009].
75. What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant in patients with oral anticoagulation and Stenting (WOEST) study. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00769938?term=WOEST&rank=1> [accessed 6th June 2009].
76. Triple Therapy in Patients on Oral Anticoagulation After Drug Eluting Stent Implantation (ISAR-TRIPLE). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00776633> [accessed 6th June 2009].
77. Moscucci M., Fox K., Cannon C. et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003; 24: 1815-23.
78. Subherwal S., Bach R. G., Chen A. Y. et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSARDE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009; 119: 1846-49, 1873-82.
79. Nikolsky E., Mehran R., Dangas G. et al. Development and validation of a prognostic risk score for major bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention via the femoral approach. *Eur Heart J* 2007; 28: 1936-45.
80. Bertrand M., Collet J., Montalescot G. Non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: an algorithm for decision. *Eur Heart J* 2008; 29: 279-80.
81. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel and aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
82. Hirsh J., Bhatt D. L. Comparative benefits of clopidogrel and aspirin in high-risk patient populations: lessons from the CAPRIE and CURE studies. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2106-10.
83. Chan F. K. L., Ching J. Y. L., Hung L. C. T. et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352: 238-44.
84. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008; 118: 1894-909.
85. Ray W. A., Murray K. T., Griffin M. R. et al. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010; 152: 337-45.
86. Ho P. M., Maddox T. M., Wang L. et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton-pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; 301 (9): 937-44.
87. Juurlink D. N., Gomes T., Ko D. T. et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; 180: 713-8.
88. Zuern C. S., Geisler T., Lutinsky N. et al. Effect of comedication with proton pump inhibitors (PPIs) on post-interventional residual platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting treated by dual antiplatelet therapy. *Thromb Res* 2010; 125: e51-4. [Epub ahead of print 2009 Sep 24].
89. Bhatt D. L., Cryer B., Contant C. F. et al. on Behalf of the COGENT Investigators. The COGENT Trial. Slide set. <http://www.clinicaltrialresults.org>
90. Wiviott S. D., Trenk D., Frelinger A. L. et al. PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation- Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation* 2007; 116: 2923-32.
91. Wiviott S. D., Braunwald E., McCabe C. H. et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-15.
92. O'Donoghue M. L., Braunwald E., Antman E. M. et al. Pharmacodynamic effects and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitors: an analysis of two randomized trials. *Lancet* 2009; 374: 989-97.
93. Harjai K. J., Shenoy C., Orshaw P. et al. Six-month outcomes with or without a proton-pump inhibitors after successful PCI: Insights from the Guthrie PCI registry. *JACC* 2010; 55 (10A): Presentation # 2903-07. Presentation slides. <http://www.theheart.org/>
94. Грацианский Н.А. Антитромбоциттарная терапия при коронарной болезни сердца. Некоторые проблемы и достижения. <http://www.Atheroru.ru> [Размещена 02 Апр 2010]

Структурно-функциональное состояние миокарда у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Хлынова О.В., д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии № 1, ГОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. Е.А.Вагнера Росздрава, г. Пермь
Тувев А.В., д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 ГОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. Е.А.Вагнера Росздрава, г. Пермь
Кокаровцева Л.В., к.м.н., врач-кардиолог МУЗ ГКБ № 4, г. Пермь
Китаева Е.А., аспирант кафедры госпитальной терапии №1 ГОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. Е.А.Вагнера Росздрава, г. Пермь

Structural-functional state of the myocardium in patients with arterial hypertension associated with gastroesophageal reflux disease

Khlynova O.V., Tuev A.V., Kokarovtseva L.V., Kitaeva E.A.

Резюме

Цель исследования: изучить структурно-функционального состояния миокарда у больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). Материалы и методы. При использовании анкетирования, клинических методов обследования и эхокардиографии обследовано 120 пациентов, среди которых у 30 человек была диагностирована АГ без сопутствующей патологии, у 30 – изолировано протекающая ГЭРБ, а у 60 пациентов – наблюдалось сочетанное течение АГ и ГЭРБ. Результаты. Изучены показатели, характеризующие как состояние центральной гемодинамики, так и структурно-функциональные параметры миокарда у лиц с изолированным течением АГ, ГЭРБ и при их сочетании. Заключение. В результате сравнительного анализа выделены особенности ремоделирования миокарда в зависимости от стадии, степени АГ и категории сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ремоделирование миокарда

Summary

Objective: to study the structural-functional state of the myocardium in patients with arterial hypertension (AH) in combination with gastroesophageal reflux disease (GERD). Materials and methods. When using questionnaires, clinical examination and echocardiography were examined 120 patients, among whom 30 people had been diagnosed with hypertension without comorbidities, in 30 - to isolate flows GERD, and 60 patients - occurred during the combined hypertension and GERD. Results. The parameters that characterize a state of central hemodynamics, and structural and functional parameters of myocardium in patients with isolated over AG, GERD, and in combination. Conclusion. A comparative analysis of selected features of myocardial remodeling, depending on the stage, the degree of hypertension and categories of cardiovascular risk.

Key words: hypertension, gastroesophageal reflux disease, myocardial remodeling

Введение

Наряду с такими общеизвестными сочетаниями заболеваний как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сахарный диабет, артериальная гипертензия (АГ) и ИБС, АГ и ожирение, желчнокаменная болезнь и диафрагмальная

грыжа, эрозивное поражение гастродуоденальной зоны (ГДЗ) и хронические неспецифические бронхолегочные заболевания [1, 2, 3], всё чаще появляются указания на кажущиеся более редкими комбинации, например, язвенная болезнь (ЯБ) и ИБС, хронический гастродуоденит и дислипидемия, сахарный диабет, бронхиальная астма и ЯБ [4, 5], и, наконец, кислотозависимые заболевания ГДЗ и АГ [6]. Последнее сочетание в силу различий вегетативной регуляции долго считалось случайным и редко встречающимся.

Возможность коморбидности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС) чаще рассматривалась как ма-

Ответственный за ведение переписки -
Китаева Екатерина Андреевна,
614010, г. Пермь, ул. Чкалова, д. 44 кв. 40
конт. тел. +79028336933
KitaevaEA@alfastrah.ru

ска псевдокоронарного или бронхообструктивного синдрома, а также как причина пароксизмальных нарушений ритма сердца [7, 8, 9, 10, 11]. Существование данных патологий многие исследователи доказали, базируясь на разъяснении основных патогенетических и патофизиологических механизмов в их развитии [8, 11]. Более того, опубликовано достаточное количество клинических и экспериментальных работ, посвященных изучению ассоциации ГЭРБ и ИБС [6, 12, 13]. Однако, вопрос об особенностях сочетанного течения ГЭРБ и АГ, как наиболее распространенного заболевания сердечно-сосудистой системы, остается неизученным.

У этой категории больных противоречивы и неоднозначны данные о характере особенности вегетативной регуляции сосудистого тонуса, нет единого мнения об особенностях суточного профиля артериального давления (АД) и центральной гемодинамики [13, 14]. Практически неизученными остаются вопросы структурно-функционального ремоделирования миокарда при сочетании АГ и ГЭРБ, неизвестны роль и место АГ и ГЭРБ в его формировании.

Изложенные выше позиции предопределили актуальность настоящего исследования и послужили основанием для определения его цели.

Целью данного исследования явилось изучение структурно-функционального состояния миокарда у больных АГ в сочетании с ГЭРБ.

Материалы и методы

Для проведения работы был использован простой открытый параллельный дизайн (одна группа наблюдения и две группы сравнения). В исследование были включены 120 больных: 38 мужчин (31,7%) и 82 женщины (68,3%) в возрасте от 20 до 73 лет (средний возраст $49,63 \pm 11,39$ лет). Из них у 30 человек была диагностирована АГ без сопутствующей патологии, у 30 – изолировано протекающая ГЭРБ. У 60 пациентов – наблюдалось сочетанное течение АГ и ГЭРБ. Группы сравнения были сопоставимы по полу, стажу АГ и ГЭРБ, а также по основным факторам риска изучаемых заболеваний.

При подборе пациентов определились следующие критерии включения: возраст пациента от 18 лет; соответствие диагностическим критериям каждой нозологической формы: эссенциальная АГ I или II стадии, степень АГ 1-3, риск 1-4 и/или ГЭРБ; возможность отмены ранее назначенной терапии на срок до 72 часов. Исследование проводилось на основе информированного добровольного согласия больных.

Критериями исключения из исследования являлись: несоответствие критериям включения; симптоматический характер АГ; ИБС; наличие искусственного водителя ритма сердца; некоронарогенные формы поражения миокарда; пороки сердца любой этиологии; хроническая сердечная недостаточность III и IV функциональных классов по NYHA; указание на острое расстройство мозгового кровообращения в анамнезе; беременность и период лактации; признаки развития острого или обострения хронического инфекционного или паразитарного за-

болевания; злокачественные новообразования; патология эндокринных желез, а также наличие бронхообструктивных заболеваний и верифицированной патологии системы пищеварения (за исключением ГЭРБ).

Клиническое обследование больных включало опрос и осмотр по традиционной схеме с детализацией жалоб кардиологического и гастроэнтерологического характера, а также сведений, указывающих на факторы риска развития АГ и ГЭРБ.

Диагноз АГ верифицировался при клиническом обследовании и исключении вторичных форм АГ по общепринятой схеме (Арабидзе Г.Г. и соавт., 1999).

Исследование функционального состояния миокарда, его структурно-геометрических показателей проводилось при помощи эхокардиографии (ЭХОКГ) по стандартным методикам в одномерном, двухмерном и доплеровском режимах на эхокардиографах ALOKA 4000, Vivid-3 с использованием многоплановых датчиков (частота ультразвука 2,5 МГц) в стандартных позициях. В дополнение к общепринятым показателям рассчитывали: величину массы миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ) по формуле R.B.Devereux и A.Reichek (1977); индекс ММ ЛЖ (ИММ ЛЖ) как отношение ММ ЛЖ / ППТ, где ППТ – площадь поверхности тела, определяемая по формуле D.Dubois (1975). За нормальные значения ИММ ЛЖ согласно рекомендациям Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов (2003) принимались значения менее 125 г/м² для мужчин и менее 110 г/м² для женщин. Также рассчитывали относительную толщину стенок ЛЖ (ОТС ЛЖ) в диастолу, за повышение данного показателя принимались значения 0,45 и более. На основе показателей ОТС ЛЖ и ИММ ЛЖ оценивалась геометрическая модель ЛЖ в соответствии с классификацией A.Ganau et al. (1992).

Кроме перечисленных параметров, при проведении ЭХОКГ изучались показатели центральной гемодинамики (ударный объем (УО, мл), минутный объем кровообращения (МОК, л/мин), сердечный индекс (СИ, л/(мин×м²)), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС, дин×с/см⁵). На основании величины СИ проводилась оценка типов центральной гемодинамики.

Для верификации диагноза ГЭРБ проводилась фиброэзофагогастродуоденоскопия («Olympus GIF F», Япония) с прицельной биопсией слизистой оболочки пищевода. Согласно Лос-Анжелесской классификации (1997) выделяли эндоскопически позитивную (ЭПРБ) и эндоскопически негативную (ЭНРБ) формы заболевания. Степень тяжести эзофагита оценивали в соответствии с классификацией по Savary-Miller (1977) в модификации Ивашкина В.Т., Трухманова А.С. (2000). При эндоскопически негативном варианте ГЭРБ дополнительно проводилась рентгеноскопия пищевода и желудка с барием в положении Тренделенбурга и /или 24-х часовая рН-метрии (аппарат «Гастроскан-ЭКГ», Россия, «Исток-система»).

Степень ожирения оценивалась по значению показателя ИМТ. Тип ожирения определяли измерением окружности талии (см) и вычислением отношения окружности талии (см) к окружности бедер (см) – ОТ/ОБ.

Статистический анализ материала проведен при помощи программы STATISTICA 6.0. Для изучения характера распределения признаков был применен критерий Жака-Бера. В связи с тем, что распределение подавляющего большинства признаков оказалось отличным от нормального, применялись непараметрические статистические критерии, а для описания данных использовались медиана и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля) в виде Me (25; 75). Для установления различия между выборками применялись U-критерий Манна-Уитни и ϕ^* -угловое преобразование Фишера. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции rs Спирмена. Нулевая гипотеза отвергалась при значении уровня статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Пациенты с сочетанием АГ и ГЭРБ имели свои клинико-anamnestические особенности (табл.1). Так данную категорию больных представляли лица, по своим средним значениям, более старшие (54 лет (47-60)), чем в группах с изолированным течением заболеваний. Несмотря на отсутствие различий по стадиям АГ, само течение гипертонии в группе с данной ассоциацией отличалось доминированием 2 степени АГ и большим сердечно-сосудистым риском ($p < 0,05$). Также группа наблюдения, по сравнению с изолированной АГ, характеризовалась большей частотой встречаемости курения и ожирения, несмотря на отсутствие значимых различий в средней величине ИМТ. В сравнении с группой изолированной ГЭРБ у лиц с ассоциацией заболеваний

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатели		АГ, N=30	ГЭРБ, N=30	АГ+ГЭРБ, N=60
Пол:	Женский	22 (73,3 %)	19 (63,3 %)	41 (68,3 %)
	Мужской	8 (26,7 %)	11 (36,7 %)	19 (31,7 %)
Возраст, годы		49 (43-54,8)	46,5 (38,3-55,5)	54 (47-60)
Стаж АГ, лет		2 (1-14,3)	-	8 (2,8-15)
Стадии АГ:	I стадия	15 (50 %)		28 (46,7 %)
	II стадия	15 (50 %)		32 (53,3 %)
Степени АГ:	1 степень	0		2 (3,33 %)
	2 степень	6 (20 %)*		24 (40 %)*
	3 степень	24 (80 %)*		34 (56,7 %)*
Категория риска:	2 степень	6 (20 %)*		22 (36,7 %)*
	3 степень	5 (16,7 %)		7 (11,7 %)
	4 степень	19 (63,3 %)		31 (51,7 %)
Стаж ГЭРБ			3 (2-4)	4 (2-5,8)
Наличие грыжи ПОД			11/36,7%&	11 (18,3 %)&
Стадии рефлюкс-эзофагита:				
1 стадия			4 / 13,3%	14 (23 %)
2 стадия			5 / 16,7%	10 (16,7 %)
3 стадия			6 / 20%	5 (8,3 %)
4 стадия			1 / 3,3%	1 (1,7 %)
Индекс массы тела, кг/м ²		27,9 (24,6-30,3)	25,3 (21,5-29,4)	28,7 (26,8-32)
Нормальная масса тела		10 (33,3 %)*	14 / (46,7 %)&&	8 (13,3 %)*&&
Избыточная масса тела		12 (40 %)	10 (33,3 %)	28 (46,7 %)
Ожирение 1 степени		4 (13,3 %)*	4 (13,3 %)&	21 (35 %)*&
Ожирение 2 степени		4 (13,3 %)*	1 (3,3 %)	2 (3,3 %)*
Ожирение 3 степени		0	0	1 (1,7 %)
Недостаточная масса тела		0	1 (3,3 %)	0
Курящие пациенты (общее количество в группе)		4 (13,3 %)	5 (16,7 %)	11 (18,3%)

#, & различия статистически значимы, $p < 0.05$

&& различия статистически значимы, $p < 0.01$

Таблица 2. Результаты структурно-функционального состояния миокарда в группах наблюдения и сравнения

Показатели	АГ, N=30	ГЭРБ, N=30	АГ+ГЭРБ, N=60
КДР ЛЖ, мм	46 (45; 48)*	45 (44; 47)	48 (46; 50)*
КДО ЛЖ, мл	97,3 (92,5; 107,5)*	92,5 (87,7; 102,4)	107,5 (97,3; 118,2)*
ПЖ, мм	20 (19; 22)**	21 (20; 22)	22 (20; 23)**
ТЗС ЛЖ, мм	10 (10; 11)*	9,5 (9; 10)	10,5 (10; 11)*
ТМЖП, мм	10 (10; 11)**	10 (9; 10)	10,5 (10; 11)**
ММ ЛЖ, г	189,6 (172,1; 203,9)**	170,6 (145,7; 191,2)	215,8 (191,2; 244,6)**
ИММ ЛЖ, г/м ²	109,7 (94,9; 118)*	98,2 (83,6; 102,4)	115,2 (101,6; 129,3)*
ФВ, %	59 (55,1; 64)	59,5 (55,6; 65,7)	59 (55,6; 65,2)

*различия статистически значимы, $p < 0.05$;

**различия статистически значимы, $p < 0.01$

Примечание: ЛЖ - левый желудочек; КДР ЛЖ - конечный диастолический размер ЛЖ; КДО ЛЖ - конечный диастолический объем ЛЖ; ПЖ - правый желудочек; ТЗС ЛЖ - толщина задней стенки левого желудочка в диастолу; ТМЖП - толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ММ ЛЖ - масса миокарда ЛЖ; ИММ ЛЖ - индекс массы миокарда ЛЖ; ФВ - фракция выброса.

в 2 раза реже наблюдалось наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), но при этом в 2,5-3 раза чаще отмечалось поражение пищевода в виде 1-2 стадии рефлюкс-эзофагита.

По данным эхокардиографии для ассоциированного течения АГ и ГЭРБ были характерны большие значения объемных характеристик обоих желудочков, а также показателей, характеризующих гипертрофию миокарда ЛЖ (табл.2).

При анализе параметров структурно-функционального состояния миокарда в зависимости от стадии АГ, степени АГ и категории риска сердечно-сосудистых событий были выявлены определенные закономерности. Даже у пациентов I стадии АГ в группе сочетанной патологии при отсутствии гипертрофии миокарда ЛЖ как таковой, значительно чаще выявляется концентрическое ремоделирование ЛЖ и статистически значимо более «толстый» миокард ЛЖ. У пациентов же II стадии группы сочетанной патологии присоединяется увеличение размеров и правого желудочка, которое не зависит от степени АГ. У пациентов подгруппы АГ в соче-

тании с ГЭРБ и 4 категорией риска сердечно-сосудистых событий были выявлены более значимые сдвиги морфо-функциональных параметров миокарда, чем в целом по группе АГ+ГЭРБ, что заключается не только в повышении таких параметров как конечный диастолический размер (КДР) и конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ, толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), ММ ЛЖ, ИММ ЛЖ, но и в статистически значимом увеличении размеров конечного систолического размера (КСР) и конечного систолического объема (КСО) ЛЖ. Это свидетельствует о том, что увеличение данных параметров не зависит от степени АГ и стадии АГ, а является результатом повышения суммарного сердечно-сосудистого риска в группе сочетанной патологии.

Характер ремоделирования ЛЖ в группах был представлен всеми 4 типами, причем даже при изолированно протекающей ГЭРБ у 1/3 больных выявлено концентрическое ремоделирование ЛЖ (КР ЛЖ), а в группе сочетанной патологии несколько чаще регистрировалась эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГ ЛЖ) (рис.1).

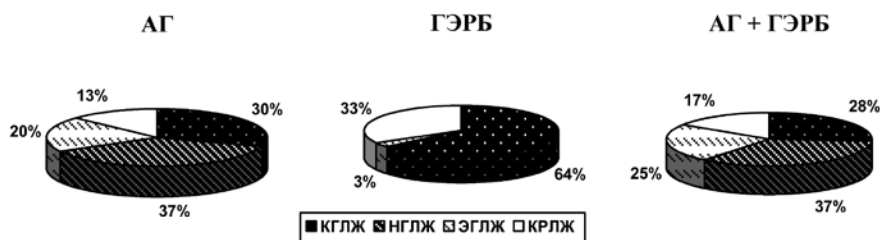


Рис. 1. Типы ремоделирования миокарда

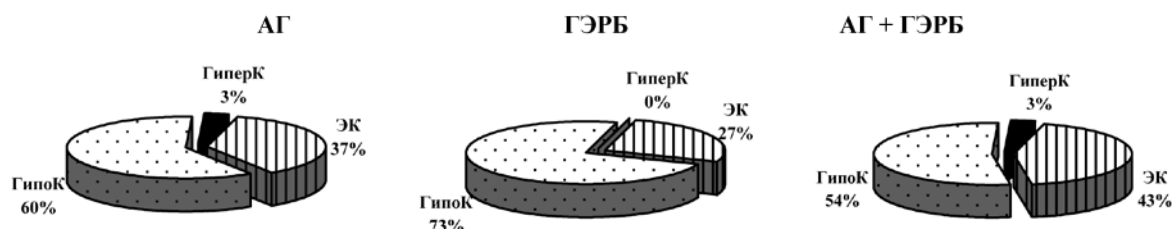


Рис. 2. Частота встречаемости различных типов гемодинамики в группах

Анализ параметров центральной гемодинамики показал значимое увеличение УО 63,1 мл (56,4; 72,7) при сочетанной патологии против 59,1 мл (53,2; 63,8) ($p < 0,05$) при АГ и ОПСС в группе изолированно протекающей АГ: 1876 дин $\times$ с/см⁵ (1723; 2188) ($p < 0,05$) против 1683 дин $\times$ с/см⁵ (1446; 1962) ($p < 0,05$) при сочетанной патологии. При этом значения МОК и СИ в этих группах существенно не отличались. Во всех изучаемых группах преобладали пациенты с гипокинетическим типом гемодинамики (рис.2).

Выводы

1. При ассоциированном течении АГ и ГЭРБ имеют место особенности структурно-функционального ремоделирования сердца в сравнении с изолированной АГ.

Так, у пациентов с данной синтропией регистрируется статистически значимая большая степень гипертрофии миокарда ЛЖ, вне зависимости от стадии АГ и степени повышения уровня АД, но являющаяся отражением повышенного суммарного сердечно-сосудистого риска. Более того, особенностью является примерно равная выявляемость всех типов ремоделирования сердца.

2. По состоянию центральной гемодинамики пациенты с сочетанной патологией не имеют статистически значимых отличий от категории лиц с изолированными АГ и ГЭРБ. Однако была выявлена тенденция к преимущественному формированию гипокинетического типа гемоциркуляции (54%), частота которого увеличивается в зависимости от стадии АГ и степени сердечно-сосудистого риска. ■

Литература:

- Гриневич В.Б., Мелкумов С.П., Успенский Ю.П. Факторы осложнения язвенной болезни перфорацией. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1995. – №3. – С.69.
- Зонис Б.Я., Волкова Н.И., Соколов О.Ю. Влияние эдгита на активность ренин - ангиотензин - альдостероновой системы и функцию почек у больных артериальными гипертензиями в сочетании с сахарным диабетом. Терапевтический архив. – 2000. – Т.72, №2. – С.53–55.
- Кобалава Ж.Д. Артериальная гипертензия и ожирение: случайная ассоциация или причинно-следственная связь? Клиническая фармакология и терапия. – 2000. – Т.9, №3. – С.35–38.
- Ивкова И.А. Диагностика и лечение язвенной болезни желудка, сочетанной с другими заболеваниями: автореф. дис. ... канд.меднаук. – Иваново. – 2001. – С.24.
- Крылов А.А. Язвенная болезнь в сочетании с другой патологией. Клинические проявления, течение, терапия. Терапевтический архив. – 1992. – №2. – С.121–124.
- Кузьмина А.Ю. Состояние сердечно-сосудистой системы при патологии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. Лечащий врач. – 2004. – №4. – С.108–112.
- Арутюнов А.Г., Бурков С.Г., Щерба Е.П. Механизмы взаимосвязи гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и бронхиальной астмы и тактика ведения больных. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2004. – №2. – С.5–9.
- Бурков С.Г., Алексеева Е.П., Юренев Г.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и бронхиальная астма. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2005. – №4. – С.30–33.
- Славкина Е.А. Клинико-диагностическое значение гастроэзофагеальной рефлюкса и структурных изменений пищевода и желудка при бронхиальной астме: автореф. Дисс. канд. меднаук. – Саратов, 2004. – 27с.
- Bradley L.A., Richter J.E., Pulliam T.J. et al. The relationship between stress and symptoms of gastroesophageal reflux: the influence of physiological factors. Am. J. Gastroenterol. – 1993. – Vol.88. P.11–19.
- Vaezi M.F. Atypical Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease. Medscape General Medicine. – 2005. – Vol.7, №4, P.25.
- Haffner P. A., Valdez R. A. et al. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (Syndrome X). Diabetes. – 1992. Vol.41. – P.715–722.
- Mathus-Vliegen E.M., Tytgat G.N. Gastro-oesophageal reflux in obese subjects: influence of overweight, weight loss and chronic gastric balloon distension. Scand. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol.37, №11. – P.1246–1252.
- Locke G.R., Talley N.J., Fett S.L. et al. Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux. Am. J. Med. – 1999. – Vol.106. – P.642–649.

Сравнительная оценка прогностической ценности моделей GRACE, TIMI, PURSUIT в стратификации риска коронарных осложнений у больных острым коронарным синдромом без стойких подъемов сегмента ST

Шалаев С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии ФПК и ППС Тюменской государственной медицинской академии, руководитель Областного кардиологического диспансера Тюменской областной клинической больницы, г. Тюмень **Сафиуллина З.М.**, д.м.н., профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС Тюменской государственной медицинской академии, г. Тюмень **Рейтблат О.М.**, к.м.н., заведующий отделением кардиологии №1 Областного кардиологического диспансера Тюменской областной клинической больницы, г. Тюмень **Мальцева О.В.**, очный аспирант кафедры кардиологии ФПК и ППС Тюменской государственной медицинской академии, г. Тюмень

Comparative estimation of prognostic value of the models GRACE, TIMI, PURSUIT in risk stratification of coronary complications in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome

Shalaev S.V., Safiullina Z.M., Reitblat O.M., Maltseva O.V.

Резюме

Цель исследования: провести сравнительный анализ прогностической ценности различных моделей оценки краткосрочного и долгосрочного коронарного риска у больных острым коронарным синдромом без стойких подъемов сегмента ST. Материалы и методы. В проспективное наблюдение включено 150 больных острым коронарным синдромом без стойких подъемов сегмента ST (ОКСБПST). В ходе наблюдения проводилась оценка уровня риска развития осложнений с применением прогностических моделей GRACE, TIMI, PURSUIT; проводился сравнительный анализ предиктивных возможностей используемых моделей. Результаты. Согласно полученным результатам наиболее высокая чувствительность модели GRACE (100%) отмечалась в предсказании смерти от всех причин в госпитальный период. Наиболее высокая специфичность (90%) отмечалась в прогнозировании летальных исходов в течение 6-месячного наблюдения. Система риск-стратификации TIMI продемонстрировала наиболее высокие показатели чувствительности (64%), специфичности (77%) и предиктивной точности (67%) в отношении предсказания смерти/ИМ/ишемии на период годового наблюдения; показала наибольшее значение (по сравнению с другими шкалами) положительной предсказующей точности и в период госпитализации, и в период 12-месячного наблюдения. Система оценки риска PURSUIT показала наиболее высокую специфичность (91%), которая наблюдалась в отношении прогнозирования смерти/ИМ в течение последующих 12 месяцев. Высокая предиктивная точность данной модели (91%) в отношении смерти/ИМ отмечалась в период 6 месяцев и сохранялась на протяжении годового наблюдения. Заключение. Все системы риск-стратификации обладают высокой прогностической значимостью; отрицательной предиктивной точностью, т.е. хорошо прогнозируют благоприятные исходы больных ОКСБПST. Модель риска GRACE обладает максимальной чувствительностью при прогнозировании смерти и смерти или ИМ в период госпитализации и на период 6-месячного и годового динамического наблюдения. Шкала TIMI показала наибольшее значение положительной предсказующей точности и в период госпитализации, и в период динамического наблюдения. Система оценки риска PURSUIT обладает наибольшей специфичностью в прогнозировании госпитальных, 6-месячных и годовых исходов. Вышеуказанная система обладает наибольшей предсказывающей точностью в отношении прогноза смерти и смерти/инфаркта миокарда на период госпитального и годового наблюдения. **Ключевые слова:** острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, стратификация риска

Summary

The aim of investigation was to held comparative analysis of prognostic value of different models of short-term and long-term cardiovascular risk estimation in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (ACS). Material and methods. This prospective

investigation included 150 patients with non-ST-elevation ACS. During observation estimation of risk complications development level was held with the help of prognostic models GRACE, TIMI, PURSUIT, comparative analysis of predictive possibilities of this models. was held. Results. According to the results of investigation model GRACE demonstrated the most high sensitivity (100%) in prediction of all cause mortality during in-hospital observation. The most high specificity (90%) was marked in prediction of unfavourable outcomes during 6-months observation. TIMI risk stratification model revealed the most high sensitivity (64%), specificity (77%) and predictive accuracy (67%) in prediction of death/myocardial infarction/ischemia during 1-year observation, showed maximal value of positive predictive accuracy during in-hospital period and 12 months of observation in compare with other models. PURSUIT model of cardiovascular risk estimation showed the highest specificity (91%), which was marked in prediction of death/myocardial infarction during next 12 months. High predictive accuracy of this model (91%) related to death/myocardial infarction revealed during 6 months and was maintained during 1-year observation. Conclusion. All systems of risk stratification had high prognostic value, negative predictive accuracy, that is all of them were effective in prognosis of favourable events in patients with non-ST-elevation ACS. GRACE model of risk stratification had maximal sensitivity in prediction of death and death or myocardial infarction during hospitalization and 6-month or 1-year dynamic observation. System of risk stratification TIMI showed maximal value of positive predictive accuracy during in-hospital period and dynamic observation. System of risk stratification PURSUIT demonstrated maximal specificity in prediction of in-hospital, 6-month and 1-year outcomes. Also this model had maximal predictive accuracy related to the prognosis of death and death/myocardial infarction during in-hospital period and 1-year observation.

Key words: non-ST-elevation acute coronary syndrome (ACS), cardiovascular risk stratification

Введение

Острый коронарный синдром (ОКС) без подъёмов сегмента ST (ОКСБПСТ) является наиболее распространённой формой обострения ИБС. Его частота, по данным С.Р. Cannon и Е. Braunwald, составляет не менее 75% от общего числа случаев ОКС [1]. У всех больных с ОКС повышен риск инфаркта миокарда (ИМ) и смерти. Стратификация по уровню риска – важный элемент оценки больных ОКСБПСТ [2]. Выделение различных степеней риска позволяет определить показания к выбору стратегии лечения (ранняя инвазивная либо изначально консервативная), а также «агрессивность» проводимых антитромботических вмешательств. Преимущество выполнения ранней коронарной ангиографии (КАГ) и при необходимости чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) доказано только для больных с высоким уровнем риска [3,4,5]. Для оценки риска при ОКСБПСТ предложен ряд моделей, учитывающих независимые предикторы основных коронарных событий, – GRACE, TIMI, PURSUIT [2,3,6].

Цель исследования: провести сравнительный анализ различных прогностических моделей оценки краткосрочного и долгосрочного риска у больных ОКСБПСТ.

Материал и методы

Для диагностики ОКСБПСТ были использованы критерии, в соответствии с национальными рекомендациями ВНОК по лечению ОКСБПСТ [3]. Критерии включения в исследование: ОКСБПСТ, возраст старше 18 лет, информированное согласие больного. Критерии исключения: тяжёлая сопутствующая патология, сердечная недо-

статочность III-IV ФК по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца, известные злокачественные новообразования и другие соматические заболевания с неблагоприятным прогнозом, врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатии, воспалительные и аутоиммунные заболевания.

У всех больных, давших информированное согласие на участие в исследовании, оценивали уровень краткосрочного и долгосрочного риска с применением различных систем риск-стратификации: GRACE [7,8], TIMI [9,10], PURSUIT [11].

Проспективное наблюдение за пациентами проводили в период госпитализации и в течение 1 года после выписки из стационара. Анализировали следующие исходы ИБС: смерть от всех причин, включая случаи внезапной смерти; случаи смерти вследствие нового или повторного ИМ; возникновение нового или повторного нефатального ИМ; случаи нестабильной стенокардии (НС), требовавшие повторной госпитализации. Сведения об исходах заболевания были получены при повторных осмотрах больных, анализе медицинской документации, протоколах аутопсии.

Полученные результаты подвергнуты статистической обработке с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 и SPSS 11.5.

При сравнительной оценке моделей стратификации риска рассчитывали истинноположительные (ИП), ложноотрицательные (ЛО), истинноотрицательные (ИО), ложноположительные (ЛП) результаты; рассчитывали показатели чувствительности, специфичности, положительного предиктивного значения (ПЗ+), отрицательного предиктивного значения (ПЗ-), предиктивной точности (ПТ). Чувствительность моделей определяли как $\text{ИП}/(\text{ИП}+\text{ЛО})\times 100\%$, специфичность – $\text{ИО}/(\text{ИО}+\text{ЛП})\times 100\%$. Положительное предиктивное значение определяли как $\text{ИП}/(\text{ИП}+\text{ЛП})\times 100\%$, отрицательное предиктивное значение – $\text{ИО}/(\text{ИО}+\text{ЛО})\times 100\%$, предиктивную точность – $(\text{ИП}+\text{ИО})/\text{число всех наблюдений} \times 100\%$.

Ответственный за ведение переписки -
Мальцева Ольга Валентиновна,
625039, г. Тюмень, ул. Харьковская 59/2-67
тел. раб. (3452) 29-42-01;
сот. 8-904-876-62-96,
e-mail: ovmalteva@yandex.ru

Используемые модели стратификация риска. Оценку степени риска проводили согласно системам риск-стратификации GRACE, TIMI и PURSUIT.

Модель GRACE основана на данных регистра ОКС GRACE [4]. В систему риск-стратификации включены следующие параметры: возраст, частота сердечных сокращений (ЧСС) при госпитализации, уровень систолического АД, уровень креатинина сыворотки, тяжесть проявлений сердечной недостаточности (CH) по классификации Killip, отклонение сегмента ST, повышение кардиоспецифичных биомаркеров, остановка сердца в дебюте развития ОКС. В соответствии с полученной суммой баллов определяется риск смерти от всех причин в период госпитализации и в течение последующих 6 месяцев, а также совокупный риск смерти от всех причин или нефатального ИМ [7,8].

Система риск-стратификации TIMI [9] основана на результатах исследования TIMI 11B [12]. В модель включены такие показатели как возраст 65 лет и старше, наличие по меньшей мере 3-х факторов риска ИБС, известный стеноз коронарных артерий 50% и более по результатам ранее проведенной КАГ, отклонение сегмента ST от изолинии на ЭКГ, по меньшей мере 2 ангинозных приступа в предшествующие 24 часа, применение аспирина в предшествующие 7 дней, повышение уровня кардиоспецифичных биомаркеров. Модель применяется для определения 14-дневного и годового кумулятивного риска смерти от всех причин, нефатального ИМ, возвратной ишемии с потребностью в реваскуляризации.

Модель риска PURSUIT разработана E. Boresma и соавт. на основе анализа данных 9461 пациентов, участвовавших в исследовании PURSUIT [11]. Система риска учитывает следующие факторы (в порядке значимости): возраст, ЧСС, систолическое АД, депрессию сегмента ST, признаки СН, повышение кардиоспецифичных биомаркеров. Применяется для определения 30-дневного и годового риска смерти от всех причин, а также совокупного риска смерти от всех причин или нефатального ИМ.

Результаты и обсуждение

Результаты проспективного наблюдения больных ОКСБПСТ. В исследование включено 150 больных (69% мужчин и 31% женщин) в возрасте от 32 до 83 лет, средний возраст составил $62 \pm 0,84$ года. НС диагностирована у 114 (76%) пациентов (в том числе в 18 случаях она была впервые возникшей), инфаркт миокарда без зубца Q - у 36 (24%) пациентов. Дифференциальную диагностику НС и ИМ проводили в соответствии с международными рекомендациями [13]. Длительность симптомов обострения ИБС до поступления в стационар в среднем составила $3 \pm 0,3$ дня, 101 пациент (67%) был госпитализирован в первые 12 часов развития ОКС. Аспирин в предшествующие госпитализации 7 дней принимали 73 (49%) пациента, 3 пациента (2%) принимали клопидогрел.

Длительность госпитализации составляла от 3-х до 28 дней, в среднем - $10 \pm 0,3$ дней. За время госпитального наблюдения смерть зарегистрирована у 3-х пациентов (2,0%), из них: у 2 (1%) развился фатальный инфаркт

миокарда, у 1 (0,7%) желудочно-кишечное кровотечение из язвы желудка на фоне приема антикоагулянтов. В 7 случаях (4,7%) развился нефатальный ИМ. У 32 больных (21,3%) имелась рефрактерная ишемия, требовавшая проведения реваскуляризации.

6-месячное наблюдение завершили 133 больных. За время после выписки из стационара и до истечения 6 месяцев умерли 8 больных (6,0%), в том числе 6 больных (4,5%) умерли вследствие сердечных причин (3 – вследствие фатального инфаркта миокарда, 2 – вследствие острой сердечной недостаточности, 1 – внезапная смерть). У 1 (0,8%) больного причиной смерти послужило развитие ТЭЛА, у 1 (0,8%) – повторного ОНМК. Нефатальный ИМ перенесли 13 (9,8%) больных. НС отмечалась в 25 (18,8%) случаях.

Годовое наблюдение завершили 123 пациента. В период 6-12 месяцев наблюдения кардиоваскулярная смерть зафиксирована у 6 (4,9%) пациентов: 4 (3,3%) вследствие фатального инфаркта миокарда, 2 (1,6%) – вследствие острой сердечной недостаточности. 1 пациент (0,8%) умер вследствие суицида. 9 (7,3%) перенесли нефатальный ИМ, НС - 14 (11,4%) пациентов;

При оценке исходов за 12 месяцев после выписки больных из стационара у 80 (58%) пациентов сердечно-сосудистых осложнений зафиксировано не было. Госпитализации по поводу нестабильной стенокардии выявлены у 39 (31,7%) пациентов. Нефатальный инфаркт миокарда развился у 22 (17,9%) наблюдавшихся. Случаи кардиоваскулярной смерти зарегистрированы у 15 (12,2%) исследуемых, случаи смерти от других причин у 3 (2,4%) пациентов.

Исходная оценка уровня риска. Данные исходной оценки уровня риска согласно системе GRACE: среднее значение количества баллов составило $136 \pm 2,9$. У 33 (22%) пациентов был выявлен низкий прогностический риск госпитальной летальности, из них: 26 (25%) мужчин и 7 (15%) женщин. Из 62 (41%) пациентов с промежуточным риском было выявлено 46 (45%) мужчин и 16 (34%) женщин. Высокий риск обнаружен у 55 (37%) пациента: у 31 (30%) мужчин и 24 (51%) женщин.

Согласно прогностической модели TIMI среднее значение количества баллов составило $4 \pm 1,3$. У 19 (13%) пациентов был выявлен низкий прогностический риск, из них: 13 (13%) мужчин и 6 (13%) женщин. Из 72 (48%) пациентов с промежуточным риском было выявлено 55 (53%) мужчин и 17 (36%) женщин. Высокий риск обнаружен у 59 (39%) пациента: у 35 (34%) мужчин и 24 (51%) женщин.

Согласно прогностической модели PURSUIT среднее значение количества баллов составило $13 \pm 3,3$. У 71 (47%) пациента был выявлен низкий прогностический риск, из них: 57 (55%) мужчин и 14 (30%) женщин. Из 36 (24%) пациентов с промежуточным риском было выявлено 23 (22%) мужчин и 13 (28%) женщин. Высокий риск обнаружен у 43 (29%) пациентов: у 23 (22%) мужчин и 20 (43%) женщин.

Сравнительный анализ предиктивных возможностей используемых моделей стратификации уровня ри-

Таблица 1. Количественная оценка точности прогноза системы риск-стратификации GRACE

Показатель	Чувствительность, (%)	Специфичность, (%)	Положительное предиктивное значение, (%)	Отрицательное предиктивное значение, (%)	Предиктивная точность, (%)
Госпитальный период					
Смерть	100	65	5	100	65
Смерть/ИМ	70	67	20	95	67
6 месяцев					
Смерть	72	90	8	94	41
Смерть/ИМ	85	44	38	88	59
12 месяцев					
Смерть	78	35	14	92	45
Смерть/ИМ	84	40	32	88	57

Таблица 2. Количественная оценка точности прогноза системы риск-стратификации TIMI

Показатель	Чувствительность, (%)	Специфичность, (%)	Положительное предиктивное значение, (%)	Отрицательное предиктивное значение, (%)	Предиктивная точность, (%)
Первые 14 дней					
Смерть/ИМ/ишемия	53	68	43	76	63
6 месяцев					
Смерть/ИМ/ишемия	58	69	42	81	63
12 месяцев					
Смерть/ИМ/ишемия	64	77	66	76	67

Таблица 3. Количественная оценка точности прогноза системы риск-стратификации PURSUIT

Показатель	Чувствительность, (%)	Специфичность, (%)	Положительное предиктивное значение, (%)	Отрицательное предиктивное значение, (%)	Предиктивная точность, (%)
Первые 30 дней					
Смерть	67	74	10	98	70
Смерть/ИМ	43	81	20	93	74
6 месяцев					
Смерть	67	75	15	97	81
Смерть/ИМ	67	86	40	95	91
12 месяцев					
Смерть	60	78	25	86	89
Смерть/ИМ	63	91	63	91	91

ска. Согласно полученным результатам (см. Таблицу №1) наиболее высокая чувствительность модели GRACE (100%) отмечалась в предсказании смерти от всех причин в госпитальный период. Наиболее высокая специфичность (90%) отмечалась в прогнозировании летальных исходов в течение 6-месячного наблюдения. Вышеуказанная шкала продемонстрировала высокие показатели отрицательной предсказующей точности с максимальным значением 100% для госпитального периода. Наиболее высокая предиктивная точность (65% и 67% соответственно) отмечалась в отношении прогнозирования смерти и смерти/ИМ в госпитальный период.

Система риск-стратификации TIMI продемонстрировала наиболее высокие показатели чувствительности (64%), специфичности (77%) и предиктивной точности (67%) в отношении предсказания смерти/ИМ/ишемии на период годового наблюдения; показала наибольшее значение (по сравнению с другими шкалами) положительной предсказующей точности и в период госпитализации, и в период 12-месячного наблюдения.

Система оценки риска PURSUIT показала высокую чувствительность (67%) в предсказании смерти от всех причин в течение 30 дней и последующих 6 месяцев наблюдения, а в предсказании смерти/ИМ – в течение 6 ме-

сяцев. Наиболее высокая специфичность (91%) наблюдалась в отношении прогнозирования смерти/ИМ в течение последующих 12 месяцев. Высокая предиктивная точность данной модели (91%) в отношении смерти/ИМ отмечалась в период 6 месяцев и сохранялась на протяжении годового наблюдения.

Выводы

Все системы риск-стратификации обладают высокой прогностической значимостью, продемонстрировали высокий уровень отрицательной предиктивной точности. Модель риска GRACE обладает максимальной, по сравнению с другими системами риск-стратификации, чувствительностью при прогнозировании смерти и смерти/ИМ в период госпитализации и на период 6-месячного и годового динамического наблюдения. Модель риска TIMI обладает несколько меньшей чувствитель-

ностью по сравнению с системой GRACE, однако уровень ее специфичности для годового наблюдения оказался почти вдвое выше. Следует отметить, что шкала TIMI показала наибольшие значения положительной предсказующей точности и в период госпитализации, и в период 12-месячного наблюдения. Ее предиктивная точность оказалась несколько выше, чем у GRACE, за период годового наблюдения и составила 67%. Из всех изученных моделей, система оценки риска PURSUIT обладает наибольшей отрицательной предсказующей точностью, а также обладает наибольшей специфичностью в прогнозировании госпитальных, 6-месячных и годовых исходов. Уровень чувствительности оказался несколько выше, чем у TIMI, но не более чем у GRACE. Уровень предиктивной точности также достаточно высок, и является максимальным по сравнению со значениями других моделей риска. ■

Литература:

1. Cannon C.P., Braunwald E. Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. In Braunwald E., Zipes L., Libby P., Bonow R. (eds.) // Heart disease. Saunders company. 2005; 1243–1279.
2. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2007; 28: 1598–1660.
3. Всероссийское научное общество кардиологов. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Второй пересмотр, 2006.
4. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH et al. for the GRACE investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome. Estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. JAMA 2004;291:2727–2733.
5. Mehta S.R., Granger C.B., Boden W.E. et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. N Engl J Med. May 7, 2009;360:2165–75.
6. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2007;116:803–877; originally published online Aug 6, 2007; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185752.
7. Fox K.A.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J. et al. for the GRACE investigators. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six month after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). BMJ 2006; 333: 1091–1094.
8. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous OH et al. for the Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. Arch Intern Med 2003;163: 2345–2353.
9. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA. 2000; 284:835–42.
10. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B trial. Circulation. 1999; 100:1593–601.
11. Eric Boersma, Karen S. Pieper, Ewout W. Steyerberg, et al. Predictors of Outcome in Patients With Acute Coronary Syndromes Without Persistent ST-Segment Elevation: Results From an International Trial of 9461 Patients. Circulation 2000;101; 2557–2567.
12. Antman E.M., McCabe C.H., Gurfinkel E.P. et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. Circulation 1999;100:1593–1601.
13. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2007; 28 (20):2525–2538.

Предикторы периоперационного инфаркта миокарда в связи с хирургической реваскуляризацией миокарда у больных хронической ИБС

Кремнева Л. В. — д.м.н., врач — кардиолог Тюменской областной клинической больницы, старший научный сотрудник ГБНУ «Тюменский отдел Южно-Уральского научного центра РАМН», г. Тюмень

Нелаев В. С. — к.м.н., заведующий отделением кардиохирургии №3 Тюменской областной клинической больницы, г. Тюмень

Ефанов Ю. М. — кардиохирург Тюменской областной клинической больницы, г. Тюмень

Абатuroва О. В. — профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС Тюменской государственной медицинской академии, г. Тюмень

Крючев Н. В. — кардиохирург Тюменской областной клинической больницы, г. Тюмень

Гибельгаус М. А. — аспирант очной формы обучения Тюменской государственной медицинской академии, г. Тюмень

Predictors Perioperative Myocardial Infarction in connection with revascularization Infarction in patients with chronic coronary artery disease

Kremneva LV, Nelayev VS, Yu.M.Efanov, O.V.Abaturova, M.A.Gibelgaus, N.V.Kryuchev

Резюме

Цель: выявление независимых предикторов развития инфаркта миокарда в связи с операцией коронарного шунтирования у больных стабильной стенокардией.

Материал и методы. В исследование включено 116 больных стабильной стенокардией II-IV функционального класса в возрасте 58±7,5 лет и длительностью заболевания 5,6±5,4 года. Инфаркт миокарда ранее перенесли 89 (76,7%) человек, аневризма левого желудочка зарегистрирована у 6 (5,1%) лиц. Фракция выброса левого желудочка составляла 59±11%. Артериальная гипертония имела у 106 (91,4%), сахарный диабет — у 15 (12,9%), хроническая обструктивная болезнь легких — у 35 (30,2%) пациентов. Коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения выполнено у 105 (90,5%), «на работающем сердце» — у 11 (9,5%) больных. Длительность искусственного кровообращения составила 89,7±38,9 мин., окклюзии аорты — 43,8±14,5 мин. На одного больного в среднем имплантировано 3,1±0,9 шунтов. Результаты. Инфаркт миокарда, ассоциированный с коронарным шунтированием, диагностирован у 11 (9,5%) больных. Доля пациентов с периоперационным повреждением миокарда составила 87,1% (101 человек). Предиктором инфаркта миокарда, ассоциированного с коронарным шунтированием, является продолжительность искусственного кровообращения. Длительность искусственного кровообращения 86±22,6 мин. и более повышает риск периоперационного ИМ в среднем в 2,6 раза.

Ключевые слова: хроническая ИБС, коронарное шунтирование, периоперационный инфаркт миокарда, предикторы

Summary

Objective: To identify independent predictors of myocardial infarction due to coronary bypass surgery in patients with stable angina. Materials and methods. The study included 116 patients with stable angina II-IV functional class at age 58.7.5 years and disease duration 5.6.5.4 years. Previously suffered a myocardial infarction 89 (76.7%) patients, aneurysm of the left ventricle was recorded in 6 (5.1%) persons. Left ventricular ejection fraction was 59 ± 11%. Arterial hypertension was available in 106 (91.4%), diabetes - in 15 (12.9%), chronic obstructive pulmonary disease - in 35 (30.2%) patients. Coronary artery bypass surgery under extracorporeal circulation was performed in 105 (90.5%), "on a beating heart" - in 11 (9.5%) patients. The duration of CPB was 89.7.38.9 min., Occlusion of the aorta - 43.8.14.5 min. Per patient on average 3.1.0.9 implanted shunts. Results. Myocardial infarction associated with coronary bypass surgery, was diagnosed in 11 (9.5%) patients. The proportion of patients with perioperative myocardial injury was 87.1% (101 people). Predictor of myocardial infarction associated with coronary artery bypass surgery is the duration of cardiopulmonary bypass. Duration of cardiopulmonary bypass 22.6.86 min. or more increases the risk of perioperative MI on average in 2.6 times.

Key words: chronic coronary artery disease, coronary artery bypass, perioperative myocardial infarction, predictors

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания в течение многих лет остаются ведущей причиной смертности и инвалидизации взрослого населения большинства экономически развитых стран. В России заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистой патологии превышает в среднем в 3,5 раза аналогичные показатели в странах Западной Европы. Согласно данным официальной статистики, около половины всех случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний составляют умершие от ИБС [1]. При этом уровень ежегодной смертности больных стабильной стенокардией, включая все функциональные классы (ФК), составляет 2-3% [2].

Эффективным методом лечения больных ИБС с многососудистым поражением коронарного русла является хирургическая реваскуляризация миокарда. Операция коронарного шунтирования (КШ) устраняет клинические проявления заболевания, улучшает переносимость физических нагрузок, повышает качество жизни больных и, по данным некоторых исследований [3,4], снижает смертность. Однако КШ нередко сопровождается развитием периперационных осложнений, наиболее частыми среди которых являются повреждение миокарда и инфаркт миокарда (ИМ). По данным разных авторов [5,6,7], частота ИМ, развившихся в связи с КШ, колеблется от 2% до 20%. Перенесенный периперационный ИМ ухудшает как ближайший, так и отдаленный прогноз ИБС. Согласно результатам исследования D.L.Namau et al., 1982 [8], 5-летняя выживаемость составила 76% у больных, перенесших в связи с КШ крупноочаговый ИМ, и 90% у пациентов без ИМ. В этой связи важное значение имеет выявление факторов, предрасполагающих к развитию ИМ при операциях КШ.

Цель исследования – выявление независимых предикторов развития ИМ в связи с операцией КШ у больных хронической ИБС.

Материал и методы

В исследование включено 116 больных хронической ИБС. Показания к проведению КШ определяли в соответствии с рекомендациями АСС/АНА, 2004 [9] и дополнениями 2009 к рекомендациям АСС/АНА, 2004 (критерии целесообразности коронарной реваскуляризации, 2009) [10]. В исследование не включали больных с острым ИМ, нестабильной стенокардией, острыми или обострением хронических воспалительных заболеваний, терминальной сердечной и почечной недостаточностью, тяжелыми поражениями легких, печени, заболеваниями крови, онкологической патологией.

Перед операцией КШ всем пациентам проведено обследование, включавшее общий анализ крови, мочи,

биохимические показатели с определением уровней сахара, креатинина, общего холестерина и фибриногена крови, МВ – фракции креатинкиназы (МВ-КК), С-реактивного белка, международного нормализованного отношения. Методические аспекты данных исследований были описаны нами ранее [11]. Через 12, 24 часа, при необходимости дополнительно через 48 и 72 часа после КШ отбирали пробы крови у больных для определения уровня тропонина Т (ТnТ). Содержание ТnТ в крови определяли с помощью количественного иммунохроматографического анализа с использованием антител, меченных золотом, на приборе «Кардиак ридер» фирмы «Roche Diagnostics» (Германия). Указанный метод позволяет определить количественно содержание ТnТ в крови в диапазоне значений от 0,1 до 2,0 нг/мл. ТnТ считали отрицательным, если его содержание в крови находилось ниже порога чувствительности данного метода исследования (ниже 0,03 нг/мл); положительным, если его уровень в крови находился выше порога чувствительности метода (более 0,03 нг/мл).

Всем пациентам записана ЭКГ, проведено ЭХОКГ, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, брахиоцефальных артерий, вен нижних конечностей, при необходимости – дополнительное обследование. Всем больным выполнена коронарная ангиография (КАГ) на установке OMEGA KS (США) по методу Judkins.

Среди 116 больных мужчин было 97 (83,6%) и женщин 19 (16,4%). Средний возраст пациентов составил 57,8±7,5 лет, длительность ИБС – 5,6±5,4 года. Больных старше 70 лет было 9 (7,8%). Согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, II ФК стенокардии диагностирован у 17 (14,7%), III – у 82 (70,7%), IV – у 10 (8,6%) больных, безболевого течения ИБС зарегистрировано у 7 (6%) пациентов. Ранее перенесли ИМ 89 (76,7%) человек. Постинфарктная аневризма левого желудочка (ЛЖ) имела у 6 (5,1%) лиц. Среднее значение фракции выброса (ФВ) ЛЖ составило 59±10,8%. Больных с ФВ ЛЖ менее 40% было 7 (6%). Однососудистое поражение коронарного русла по данным КАГ имелось у 7 (6%), двухсосудистое – у 27 (23,3%), многососудистое – у 82 (70,7%) больных. Значимые стенозы передней межжелудочковой артерии (ПМЖВ) зарегистрированы у 107 (93%) лиц. Значимый стеноз ствола левой коронарной артерии (ЛКА) выявлен у 27 (23,3%) человек. Чрескожные коронарные вмешательства ранее выполнены у 14 (12%) пациентов. Сопутствующая артериальная гипертония (АГ) зарегистрирована у 106 (91,4%), компенсированный сахарный диабет – у 15 (12,9%), хроническая обструктивная болезнь легких – у 35 (30,2%), облитерирующий атеросклероз нижних конечностей – у 8 (6,9%) лиц.

Курили 37 (31,9%) человек. Перенесли ранее инсульт 2 (1,7%) пациента.

Медикаментозная терапия включала бета-блокаторы (112 – 96,6% больных), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (67 – 59,3%), антагонисты кальция (19 – 17%), статины (20 – 17,2%), нитраты пролонгированного действия (100% лиц). Дезагреганты были отменены как минимум за 5 дней до вмешательства.

Ответственный за ведение переписки –
Шалаев Сергей Васильевич
625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54.
Тел.: 8 (3452) 20-62-00, 20-21-97
Факс: 8 (3452) 20-62-00
e-mail tgma@tgma.info

Операция КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК) выполнена у 105 (90,5%), «на работающем сердце» – у 11 (9,5%) больных. Трем пациентам проведено КШ в сочетании с пликацией аневризмы ЛЖ. Длительность оперативного вмешательства составила в среднем 3,5±0,9 часа, ИК – 89,7±38,9 минут, окклюзии восходящей аорты (ОА) – 43,8±14,5 минут. В среднем на одного пациента имплантировано 3,1±0,9 шунтов.

Повреждение миокарда и КШ-ассоциированный ИМ диагностировали согласно рекомендациям ведущих кардиологических ассоциаций, 2007 [12]. Согласно указанным рекомендациям, КШ-ассоциированный ИМ диагностируют при пятикратном и более превышении верхнего значения нормы маркеров миокардиального некроза (ММН) в течение 72 часов после вмешательства в сочетании с новым патологическим зубцом Q или вновь возникшей блокадой левой ножки пучка Гиса и/или в сочетании с вновь возникшей утратой подвижности стенки миокарда по данным методов визуализации сердца. В нашем исследовании диагноз КШ-ассоциированного ИМ устанавливали в случае появления новых патологических зубцов Q на ЭКГ в сочетании с более чем пятикратным превышением нормы уровня ТнТ в крови через 12 или 24 часа после вмешательства и/или в сочетании с вновь возникшей утратой подвижности стенки миокарда по данным ЭХОКГ. Если уровень ТнТ в первые 24 часа после вмешательства был положительным, но отсутствовали выше указанные признаки периперационного ИМ, - диагностировали повреждение миокарда.

Статистическую обработку материалов исследования проводили с использованием пакета программ SPSS. Результаты представлены как M±SD, где M – среднее арифметическое, а SD – стандартное отклонение. Для оценки достоверности различий между группами использовали t-критерий Стьюдента, критерии Манна-Уитни, метод сравнения процентов. Для выявления прогностически значимых показателей использовали метод логистического регрессионного анализа. Достоверными считали различия показателей при уровне значимости P < 0,05.

Результаты и обсуждение

Уровень ТнТ не превышал значение 0,1 нг/мл в течение первых 24 часов после КШ у 13 (11,2%) пациентов; из них ТнТ был отрицательным у 4 (3,4%), был положительным, но составлял менее 0,1 нг/мл у 9 (7,7%) человек. ИМ, возникший в связи с КШ, диагностирован у 11 (9,5%) больных, среди которых у 7 ТнТ превышал значение 2,0 нг/мл через 24 часа после КШ, у остальных его средняя величина – 1,6±0,33 (медиана 1,7, интерквартильный размах – 1,22-1,8) нг/мл. Доля больных с периперационным повреждением миокарда (положительным ТнТ после вмешательства) составила 87,1% (101 человек), а среднее значение ТнТ в первые 24 часа после вмешательства – 0,38±0,37 (медиана 0,24, интерквартильный размах 0,17-0,44) нг/мл.

Полученные в нашем исследовании результаты в целом соответствуют данным литературы. Согласно работам [5,6,7], операция КШ осложнилась развитием ИМ в 2% - 20% случаев; периперационное повреждение миокарда выявлено у 27% [13] – 70-100% [6,14] лиц.

Для выявления показателей, ассоциированных с развитием ИМ при операциях КШ, рассчитана достоверность различий по ряду характеристик между группами больных с периперационным ИМ и без такового. В анализ включены клинко-ангиографические, биохимические показатели, параметры оперативного вмешательства, проводимой фармакотерапии. Всего проанализирован 61 показатель. Характеристики, по которым получены отличия (P < 0,18) между анализируемыми группами больных, представлены в Таблице 1.

Согласно представленным в Таблице 1 данным, периперационный ИМ, возникший в связи с хирургической реваскуляризацией миокарда, был ассоциирован со следующими показателями: АГ, исходным уровнем МВ-КК и сахара крови, выраженностью коронарного поражения, долей больных со стенозом ствола ЛКА >50%, продолжительностью операции и ИК. При этом с периперационным ИМ соотносилась большая продолжительность операции – 3,4±0,73 часа и более, более длительный период ИК – 86±22,6 минут и более, преимущественно мно-

Таблица 1. Показатели, ассоциированные с развитием периперационного ИМ при КШ у больных хронической ИБС

Показатель	Группы больных		P
	с ИМ (n=11)	без ИМ (n=105)	
Число больных в группах			
Наличие АГ	8 (72,7%)	98 (93,3%)	0,021
МВ-КК, ед/л	4,6±1,99	3,8±1,75	0,177
Сахар в крови (ммоль/л)	5,0±0,53	5,4±1,10	0,16
Поражение коронарного русла по данным КАГ:			
1-сосудистое	-	7 (6,7%)	0,117
2-сосудистое	1 (9,1%)	26 (24,8%)	
Многососудистое	10 (90,9%)	72 (68,6%)	
Стеноз ствола ЛКА ≥ 50%	0%	27 (25,7%)	0,056
Длительность операции (часов)	4,3±1,75	3,4±0,73	0,014
Длительность ИК (минут)	126±98,7	86±22,6	0,082

Таблица 2. Независимые предикторы развития ИМ в связи с операцией КШ у больных хронической ИБС

Предиктор	β	χ^2 Wald	P	ОР (95% ДИ)
Продолжительность ИК	0,956	3,904	0,048	2,601 (1,008-6,714)

ОР - относительный риск, ДИ - доверительный интервал.

государственное поражение коронарного русла, более высокий исходный уровень МВ-КК – 3,8+1,75 ед/л и более, а также меньшая доля больных с АГ, со стенозом ствола ЛКА > 50%, более низкое содержание сахара в крови – 5,4+1,1 ммоль/л и менее.

В ранее проведенных работах также было показано, что выраженность коронарного поражения, продолжительность ИК являются факторами, предрасполагающими к развитию ИМ во время операции КШ [15,16]. Ассоциация между СД, АГ, исходным уровнем МВ-КК и сахара крови с одной стороны и частотой ИМ, возникших в связи с КШ - с другой, обнаружена впервые.

Показатели, по которым получены отличия ($P < 0,18$) между группами больных с КШ- ассоциированным ИМ и без такового, включены в логистический регрессионный анализ, результаты которого представлены в Таблице 2.

Согласно данным регрессионного анализа, независимым предиктором развития ИМ в связи с операцией КШ является продолжительность ИК. При этом продолжительность ИК 86+22,6 минут и более повышает риск развития периперационного ИМ в среднем в 2,6 раза (от 1,0 до 6,7 раз).

Следует сказать, что по данным крупных исследований, наиболее значимыми характеристиками, предрасполагающими в развитии ИМ во время операции КШ, являются продолжительность ИК и ОА [15,16,17]. В этой связи полученные в нашей работе данные о том, что продол-

жительный период ИК существенно повышает риск развития ИМ в связи с операцией КШ, вполне совпадают с результатами других авторов.

Частота КШ-ассоциированных ИМ зависит в значительной мере от метода оперативного вмешательства. Известно, что при КШ «на работающем сердце» ИК не используется, а частота ИМ и повреждений миокарда значительно меньше, уровень ММН ниже, чем при операциях в условиях ИК [18,19]. В нашей работе не зарегистрировано ни одного ИМ при операциях «на работающем сердце». В тоже время КШ «на работающем сердце» не явилось фактором, положительно, либо отрицательно ассоциированным с периперационным ИМ. Последнее, вероятно, связано с тем, что в данном исследовании количество операций КШ, выполненных «на работающем сердце», было небольшим.

Итак, основным результатом нашего исследования следует считать тот факт, что более продолжительный период ИК (86+22,6 минут и более) существенно повышает риск развития ИМ в связи с операцией КШ. Поэтому сокращение продолжительности периода ИК, усовершенствование техники оперативного вмешательства и способов защиты миокарда, более широкое внедрение операций КШ «на работающем сердце» будут способствовать снижению периперационных ИМ и потому являются важным направлением современной интервенционной кардиологии. ■

Литература:

- Харченко В.И., Какорина Е.П., Корякин М.В., Вирин М.М., Ундрицов В.М., Смирнова Н.Л., Онищенко П.И., Потиевский Б.Г., Михайлова Р.Ю. Смертность от болезней системы кровообращения в России и в экономически развитых странах. Необходимость усиления кардиологической службы и модернизации медицинской статистики в Российской Федерации. Кардиолог 2005; 3: 4-21.
- Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М. Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности. М.; 2002: 110 С.
- Yusuf S., Zucker D., Peduzzi P. et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. Lancet 1994; 344: 563-570.
- Varnauskas E. Twelve-year of survival in the randomized European Coronary Surgery study. N Engl J Med 1988; 319: 332-337.
- Mangano D.T., The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. N Engl J Med 2002; 347: 1309-1317.
- Mohammed A.A., Agnihotri A.K., van Kimmenade R.R.J. et al. Prospective, Comprehensive Assessment of Cardiac Troponin T Testing After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. Circulation 2009; 120: 843-850.
- The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Effect of acadesine on the incidence of myocardial infarction and adverse cardiac outcomes after coronary bypass Surgery. Anesthesiology 1995; 83: 658-673.
- Namaj D.L., Hammermeister K.E., Zia M.S. et al. Effect of perioperative myocardial infarction on late survival in patients undergoing coronary artery bypass surgery. Circulation 1982; 65: 1066-1071.
- Eagle K.A., Guyton R.A., Davidoff R. et al. ACC/AHA 2004 Guideline Update for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. American College of Cardiology Web Site. Available at: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/cabg/cabg.pdf>.

10. Критерии целесообразности коронарной реваскуляризации. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 530-553.
11. Кремнева Л.В., Абатурова О.В., Шалаев С.В., Журавлева Т.Д., Валуева Е.Н. Прединдикторы повреждения миокарда в связи с чрескожными вмешательствами у больных стабильной стенокардией. *Казанский медицинский журнал* 2008; 5: 638-641.
12. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2525-2538.
13. Schaff H.V., Gersch B.J., Fisher L.D. et al. Detrimental effect of perioperative myocardial infarction on late survival after coronary artery bypass: report from the Coronary Artery Surgery Study-CASS. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88: 972-981.
14. Mahaffey K.W., Roe M.T., Kilaru R. et al. Creatinkinase-MB elevation after coronary artery bypass grafting surgery in patients with non segment elevation acute coronary syndromes predict worse outcomes: results from four large clinical trials. *Eur Heart J* 2007; 28: 425-432.
15. Bojar R.M., Perioperative myocardial infarction. In: Bojar R.M., editor. *Manual of perioperative care in cardiac surgery*. 3rd ed. Malden: Blackwell Science; 1998: 256-259.
16. Eigel P., van Ingen G., Wagenpfeil S., Predictive value of perioperative cardiac troponin I for adverse outcome in coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20:3: 544-549.
17. Jaeger C.P., Kalil R.A.K., da Costa Guaragna J.C.V., Petracco J.B. Predictors of perioperative myocardial infarction in surgical myocardial revascularization. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2005; 20:3: doi 10. 1590.
18. Chowdhury U.K., Diplomate M.Ch., Malik V. et al. Myocardial injury in coronary artery bypass grafting. On-pump versus off-pump comparison by measuring high-sensitivity C-reactive protein, cardiac troponin I, heart-type acid-binding protein, creatine kinase-MB, and myoglobin release. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 1110-1119.
19. Emmiler M., Kocogullari C.U., Ela Y., Cekirdekci A. Influence of intracoronary shunt on myocardial damage: a prospective randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34: 1000-1004.

Эффективность метода разгрузочно-диетической терапии у больных с гипертонической нефропатией

Муравьев С.А., Дмитриева О.А., Оконеchnikova Н.С., Макарова Г.А., ГЛПУ ТО «Областная клиническая больница восстановительного лечения», МСЧ «Нефтяник», г. Тюмень

Effect of loading and dietary therapy in patients with hypertensive nephropathy

Muravyov S.A., Dmitrieva O.A., Okonechnikova N.S., Makarova G.A.

Резюме

Цель работы: оценить функцию почек у пациентов с артериальной гипертензией при лечении методом разгрузочно-диетической терапии. Обследовано 84 пациента, из них 61 пациент с артериальной гипертензией 1-3 степени с сопутствующим ожирением и без нарушений метаболизма и 23 практически здоровых лиц; всем выполнен комплекс исследований до курса РДТ, в процессе лечения и в динамике через 1 и 6 месяцев, включающий: определение микроальбуминурии методом иммунотурбидиметрии, оценка фильтрационной и концентрационной функций почек, исследование сывороточного креатинина, уровня мочевой кислоты крови и показателей почечного кровотока методом ультразвуковой доплерографии. При анализе полученных результатов достоверно выявлено на фоне стабилизации гемодинамических показателей улучшение фильтрационной функции почек, снижение микроальбуминурии и снижение внутрипочечного сосудистого сопротивления у больных с артериальной гипертензией 1-3 степени независимо от наличия у них сопутствующего ожирения в проспективном наблюдении. Таким образом, применение метода РДТ у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с нарушениями метаболизма и без них, является безопасным и эффективным немедикаментозным методом лечения артериальной гипертензии в плане функционального состояния почек.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, разгрузочно-диетическая терапия, микроальбуминурия, скорость клубочковой фильтрации

Summary

Purpose: to assess kidney function in patients with arterial hypertension after treatment by loading and dietary therapy. 61 patients with hypertension 1-3 degrees with obesity and without metabolism and 23 healthy persons were investigated prior to the course of loading and dietary therapy, during treatment and over 1 and 6 months later. The studies included defining mikroalbuminuria by immunoturbidimetry method, score filtering and noticeable features of kidneys, of serum creatinine and uric acid in blood, and investigation of kidney blood flow by ultrasonic dopplerography. After treatment improving the filtering function of kidneys, reducing mikroalbuminuria and kidneys vascular resistance in patients with arterial hypertension was discovered regardless of whether they have obesity or not. Thus, the using of loading and dietary therapy in patients with arterial hypertension with obesity or without metabolism is safe and effective non-medicated treatment of arterial hypertension in the function of the kidneys.

Key words: arterial hypertension, obesity, loading and diet therapy, speed, mikroalbuminuria klubochkovoj filtration

Введение

Несмотря на доступные в настоящее время возможности антигипертензивной терапии, среди причин стойкого ухудшения функции почек в общей популяции лидирующие позиции сохраняет эссенциальная артериальная гипертензия [1]. Существуют два показателя, указывающие на

повышенный риск развития гипертонического нефроангиосклероза, - клубочковая фильтрация и микроальбуминурия [2,3]. В настоящее время микроальбуминурию рассматривают как важный маркер риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности у больных артериальной гипертензией (АГ) и в общей популяции [4].

Не менее значимой является возможная роль снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в качестве маркера неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистых заболеваний, что вполне соответствует утвердившейся концепции кардиоренальных взаимоотношений [5,6,7].

По данным различных авторов регулярно получают лечение при АГ от 30 до 81% [8, 9]. Факторами, сни-

Ответственный за ведение переписки -
Муравьев Станислав Анатольевич
г. Тюмень, ул. Щорса 11/2,
тел 8 (3452) 27 -70-30,
e-mail: sam-2009@mail.ru

жающими приверженность больных к лечению, являются сложный режим дозирования, побочные эффекты, высокая цена медикаментов, длительное лечение, негативное отношение к терапии и др. [10, 11]. Первичной целью лечения больного с АГ признано «максимальное уменьшение на длительное время общего риска сердечно-сосудистого заболевания и смерти от него» [12]. Это подразумевает наряду с воздействием непосредственно на повышенное артериальное давление (АД) влияние на все выявленные обратимые факторы риска, в том числе ожирение, дислипидемию и гипергликемию [13, 14, 15]. Таким образом, одной фармакотерапией решить проблему эффективного лечения АГ с устранением известных факторов риска и снижением сердечно-сосудистых осложнений, связанных с АГ, на сегодняшний день не удастся.

По данным экспертов ВНОК (2004) программу немедикаментозного снижения АД следует рекомендовать всем больным артериальной гипертензией, особенно при наличии факторов риска.

Одним из эффективных нефармакологических методов лечения артериальной гипертензии является разгрузочно-диетическая терапия (РДТ). Применение метода РДТ рекомендовано экспертами ВОЗ при пограничной и мягкой артериальной гипертензии [16].

В настоящее время существуют научно подтвержденные данные об эффективности и безопасности метода разгрузочно-диетической терапии в лечении мягкой и умеренной форм артериальной гипертензии, причем как в качестве монотерапии так и в сочетании с лекарственными препаратами [17, 18, 19, 20, 21]. Однако, влияние метода РДТ у больных артериальной гипертензией на поражение органов-мишеней остается практически не изученным.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие: 61 пациент с АГ 1-3 степени, с впервые выявленной или не принимающих постоянно антигипертензивные препараты, и 23 человека, не имеющих сердечно-сосудистой патологии и заболеваний почек, которые составили группу сравнения. Все пациенты прошли курс РДТ с индивидуальными сроками разгрузочного периода на базе эндокринологического отделения стационара МСЧ «Нефтяник» города Тюмень. Основным условием для проведения разгрузочно-диетической терапии являлось добровольное согласие пациента.

Среди больных артериальной гипертензией было 48 женщин (78,7%) и 13 мужчин (21,3%). По степени заболевания: АГ 1 степени имела место у 40,9% пациентов, 2 степени – у 49,1% и 10% пациентов имели АГ 3 степени. По длительности заболевания: у 39,4% больных продолжительность АГ была менее 5 лет, у 31% – от 5 до 10 лет и у 9,8% – более 10 лет и 20% пациентов имели впервые выявленную АГ. Все больные с АГ были разделены на 2 группы в зависимости от наличия у них сопутствующего алиментарного ожирения.

Данные группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу, степени АГ и длительности заболевания.

Группу сравнения составили 23 человека в возрас-

те от 20 до 60 лет, из них 13 женщин (56,5%) и 10 мужчин (43,5%); средний возраст – $41,2 \pm 2,2$ лет; индекс массы тела (ИМТ) в среднем по группе составил – $23,8 \pm 0,5$ кг/м². Среди заболеваний, по поводу которых пациенты обратились для проведения им курса РДТ преобладали: хроническая патология желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, панкреатит, холецистит) – 47% пациентов, избыточный вес (ИМТ до 29 кг/м²) – 27%, патология щитовидной железы без нарушения функции – 13%. Противопоказаний к лечению методом РДТ в данной группе пациентов не было выявлено.

Курс РДТ проводился по стандартной методике полного влажного голодания, согласно последним методическим рекомендациям, утвержденным Министерством здравоохранения и социального развития РФ в 2005 году. В подготовительном периоде пациентам рекомендовалось преимущественно вегетарианское питание с 1 голодным днем в неделю, занятия лечебной физкультурой; длительность подготовительного периода была индивидуальной и в среднем составила $31,5 \pm 1,4$ дней. Разгрузочный период (РП) проводился в стационарных условиях, в течение которого пациенты не принимали пищу и выпивали до 1,5-2,0 литров в сутки питьевой негазированной воды с ежедневными очистительными процедурами кишечника. Длительность лечебного голодания в среднем составила $11,0 \pm 0,6$ дней, средняя потеря веса за данный период у всех пациентов – $7,3 \pm 0,5$ кг. Восстановительный период (ВП) начинался с постепенной пищевой нагрузки и включал в себя 2 варианта диеты: соковоощной или крупяной, которая назначалась больным в индивидуальном порядке; продолжительность восстановительного периода была равна продолжительности периода воздержания от пищи.

Из специальных методов обследования всем пациентам выполнялись: исследование микроальбуминурии (МАУ) количественным методом иммунотурбидиметрии, оценка СКФ по клиренсу эндогенного креатинина (проба Реберга-Тареева), анализ мочи по Зимницкому; биохимический анализ крови (азотистые шлаки, мочевиная кислота, липиды, ионы крови) на биохимическом анализаторе «Сапфир-400» производства Японии, модель 2002 г.; ультразвуковое исследование (УЗИ) почек; 38 пациентам была выполнена ультразвуковая доплерография (УЗДГ) почечных артерий на аппарате «Аloka α 10».

Полученные результаты подвергали статистической обработке с использованием пакета статистических программ STATISTICA 6.0, и BIostatistica 4.03. Вычисляли средние арифметические показатели (М) и стандартную ошибку среднего (m). Для проверки гипотез при сравнении числовых данных в двух независимых группах использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Для оценки динамических изменений внутри групп применялся тест Вилкоксона (Wilcoxon). Сравнительный анализ двух долей генеральной совокупности по выборочным долям проводился по z-критерию. Для выявления взаимосвязей между показателями был проведен расчет корреляционных зависимостей с использованием коэффициентов ранговой корреляции по Ch. Spearman

Таблица 1. Распределение обследуемых лиц по наличию МАУ

группы	Больные с МАУ (n = 43)	МАУ, мг/сут.	Больные без МАУ (n = 41)	МАУ, мг/сут.
АГ с ожирением	20(46,5%)	61,4±6,7	13(31,7%)	19,2±1,8
АГ без ожирения	18(41,8%)	46,7±3,2	10(24,4%)	20,0±1,7
Группа сравнения	5(11,7%)	34,9±1,0	18(43,9%)	17,0±1,6

Результаты и обсуждение

По наличию микроальбуминурии исходно до лечения все пациенты были разделены на 2 группы: больные с МАУ и без МАУ. Патологическая МАУ была выявлена у 62,3% больных АГ, причем большинство пациентов имели 2 степень артериальной гипертензии - 57,8% и АГ 1 степени встречалась в 26,3% случаев. У всех пациентов с АГ 3 степени исходно определялась повышенная экскреция альбуминов с мочой. Из обследованных с АГ: у 65,2% больных с АГ 1 степени и 34,8% с АГ 2 степени суточная микроальбуминурия была в пределах нормы. В группе сравнения у 5 человек также была обнаружена суточная МАУ, незначительно превышающая норму (максимальный показатель 39 мг/сутки), в связи с отсутствием у данных пациентов сердечно-сосудистой патологии и заболеваний почек (анамнестически и по данным обследования) выявленные изменения требовали дальнейшего наблюдения (таблица 1).

При сравнении 2-х групп пациентов: с МАУ и без МАУ отмечались достоверные различия по возрасту пациентов, а в группах больных с АГ по длительности заболевания и уровню АД; по индексу массы тела (ИМТ) и другим антропометрическим параметрам значимых различий в группах не было обнаружено. При оценке СКФ у 42,8% всех обследованных данный показатель был в пределах нормы (80-120 мл/мин.), гипоперфузия (менее 80 мл/мин.) регистрировалась у 40,5% пациентов и гиперперфузия (более 120 мл/мин.) – у 16,7% пациентов, причем в данную группу вошли только больные АГ (таблица 2). В группе сравнения у 6 человек было отмечено умеренное снижение СКФ (минимальная – 68 мл/мин.), взаимосвязи данного показателя с другими лабораторными параметрами, а также с возрастом пациентов и ИМТ в этой группе не было выявлено. В целом по группе обследо-

ванных с АГ минимальная СКФ составляла – 48,1 мл/мин., максимальная – 186,0 мл/мин.

Динамика клинико-лабораторных показателей на фоне РДТ и в проспективном наблюдении. При оценке антропометрических, гемодинамических и лабораторных показателей на фоне РДТ выявлены аналогичные изменения клинико-лабораторных параметров во всех 3-х группах пациентов: снижение веса, систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), увеличение МАУ и повышение уровня сывороточного креатинина в разгрузочном периоде с положительной динамикой данных показателей в периоде восстановительного питания (рис. 1.).

Как видно на рис. 1, в проспективном наблюдении после курса РДТ в обеих группах пациентов с АГ отмечен стойкий антигипертензивный эффект, сохраняющийся в течение полугода без приема лекарственных препаратов. Достоверное снижение веса отмечалось в группе больных с сопутствующим ожирением через 1 месяц наблюдения, а в группе больных без ожирения сохранялось и через 6 месяцев после курса лечения. В группе сравнения показатели САД и ДАД снижались только на фоне РДТ, в проспективном наблюдении значимых изменений гемодинамических показателей не обнаружено. Достоверное снижение ИМТ в этой группе пациентов было отмечено как на фоне РДТ, так и через 1 месяц после лечения ($p < 0,05$), через 6 месяцев наблюдения антропометрические показатели практически вернулись к исходному уровню.

При анализе лабораторных показателей функции почек в группе больных АГ с ожирением на фоне РДТ было отмечено существенное увеличение суточной экскреции альбуминов с мочой и повышение креатинина крови в разгрузочном периоде и отсутствие достоверных изменений СКФ как на фоне РДТ, так и в проспек-

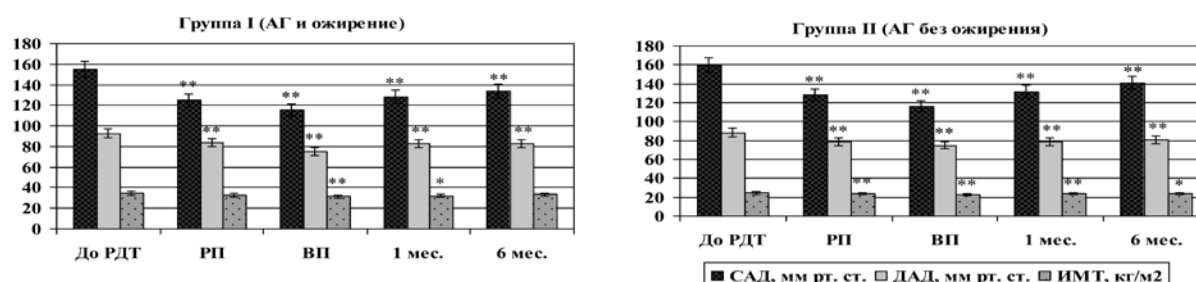


Рис. 1. Динамика ИМТ и АД у больных АГ на фоне РДТ и в проспективном наблюдении

$p < 0,05$ - «*», $p < 0,01$ - «**»

Таблица 2. Распределение пациентов по СКФ

группы	СКФ 80-120 мл/мин. (n= 36)	СКФ < 80 мл/мин. (n=34)	СКФ> 120 мл/мин (n=14)
АГ с ожирением	9(25%)	13(38,2%)	11(78,6%)
АГ без ожирения	10(27,8%)	15(44,2%)	3(21,4%)
Группа сравнения	17(47,2%)	6(17,6%)	0

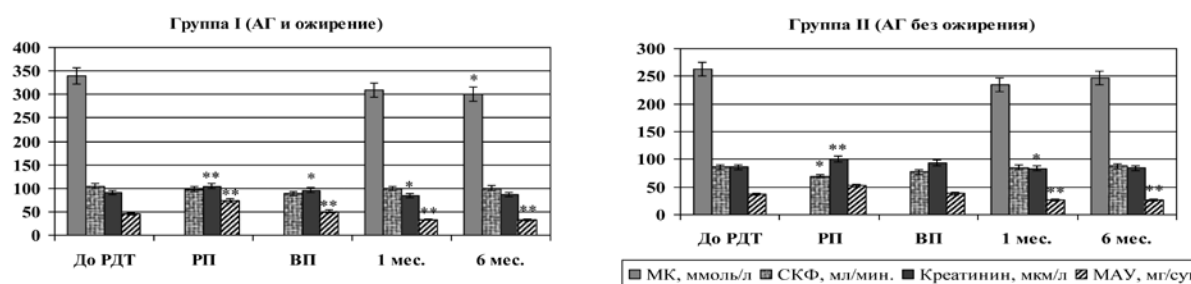


Рис. 2. Динамика лабораторных показателей функции почек у больных АГ фоне РДТ и в проспективном наблюдении.
 $p < 0,05$ - «*», $p < 0,01$ - «**»

тивном наблюдении. В группе пациентов с АГ и ожирением была отмечена значимая положительная динамика показателей МАУ, суточного креатинина и мочевой кислоты крови в течение полугода наблюдения после курса РДТ. В то же время, в группе больных АГ без ожирения статистически достоверных изменений показателя суточной МАУ в процессе РДТ не было выявлено, но в проспективном наблюдении отмечалось стойкое снижение альбуминурии, что в среднем по группе привело к нормализации данного показателя через 1 и 6 месяцев наблюдения (рис.2).

В обеих группах больных АГ достоверных изменений показателей концентрационной функции почек и ионов крови в сравнении с исходными данными не было зарегистрировано.

В проспективном наблюдении в группе сравнения метод РДТ не оказал значимого влияния на показатели АД, СКФ, МАУ, суточного креатинина, мочевой кислоты и ионов крови по среднегрупповым показателям, но было отмечено достоверное повышение минимального удельного веса мочи через 1 и 6 месяцев после лечения и снижение числа пациентов с гипофильтрацией и микроальбуминурией в течение полугода наблюдения.

При анализе показателя суточной МАУ в целом по группе обследованных до проведения РДТ и в проспективном наблюдении выявлено как достоверное уменьшение числа пациентов с МАУ через 1 месяц после лечения - на 37,2% в сравнении с исходными данными ($p=0,031$), так и значимое снижение суточной экскреции альбуминов с мочой через 1 и 6 месяцев наблюдения ($p<0,01$) (рис. 3).

При оценке СКФ до лечения методом РДТ и в проспективном наблюдении обнаружено, что общее количество пациентов с нормальной СКФ через 1 месяц уве-

личилось на 37,3% ($p<0,01$), через 6 месяцев - на 37,9% ($p<0,01$). При анализе данного показателя до лечения и через 1 месяц после курса РДТ в группе пациентов с гипофильтрацией достоверных различий не получено, а в группе пациентов с гиперфильтрацией выявлено значимое снижение СКФ ($p=0,015$). При оценке СКФ через 6 месяцев наблюдения в обеих группах пациентов отмечены достоверные изменения: в группе пациентов с гипофильтрацией СКФ достоверно повысилась ($p=0,005$), в группе пациентов с гиперфильтрацией достоверно снизилась ($p=0,014$) (рис. 4).

Состояние почечного кровотока у пациентов с АГ до лечения методом РДТ и в проспективном наблюдении.

Внутрипочечная гемодинамика оценивалась у 38 человек, включенных в исследование, до начала РДТ и через 1 месяц после окончания восстановительного периода, из них 24 пациента были с АГ 1-2 степени и 14 пациентов из группы сравнения. Изучались следующие показатели: PI - пульсационный индекс, RI - индекс рези-

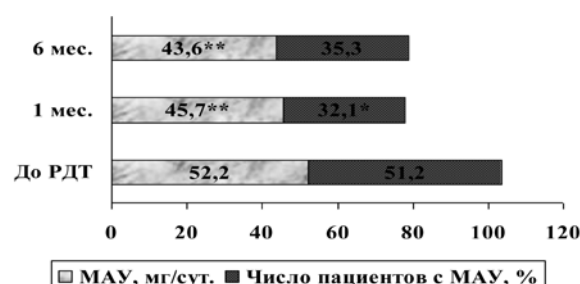


Рис. 3. Динамика суточной МАУ и числа пациентов с МАУ после курса РДТ
 $p < 0,05$ - «*», $p < 0,01$ - «**»

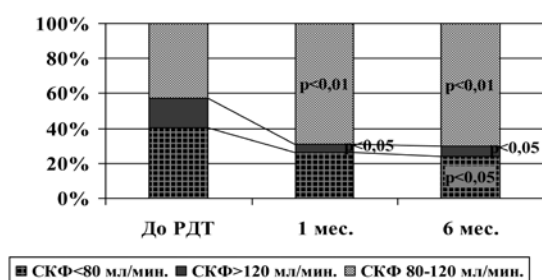


Рис. 4. Соотношение числа пациентов с нормальной и нарушенной СКФ до и после курса РДТ

стентности и S/D – систолиадиастолическое отношение на уровне почечной артерии (ПА), сегментарных (СА) и междолевых (МДА) артерий.

По данным ультразвуковой доплерографии до лечения выявлены значимые различия между больными АГ и группой сравнения по параметрам внутривисочечного кровотока: по значению пульсационного индекса и индекса резистентности на уровне междолевых артерий можно предположить о повышении внутривисочечного сосудистого сопротивления в группе больных АГ. Оценка показателей почечного артериального кровотока у больных АГ и в группе сравнения до начала РДТ представлена в таблице 3.

При оценке параметров внутривисочечной гемодинамики через 1 месяц после курса РДТ в группе больных АГ выявлено достоверное снижение PI ($p=0,01$) на уровне междолевых и сегментарных артерий (рис.5).

Согласно представленным данным в нашем исследовании пациенты с АГ отличались от группы сравнения повышенным внутривисочечным сосудистым сопротивлением до проведения РДТ. Через 1 месяц после лечения в группе больных АГ был отмечен значимый положительный эффект метода РДТ на скоростные параметры почечного кровотока. В группе сравнения регистрировалось достоверное снижение S/D на уровне почечной артерии ($p<0,05$) и повышение RI на уровне сегментарных артерий ($p<0,01$), что в целом по группе не привело к значимым различиям среднegrupповых значений данных показателей от допустимых норм.

Выводы:

1. До применения разгрузочно-диетической терапии у 62,3% больных артериальной гипертензией с сопутствующим ожирением и без нарушений метаболизма выявлена патологическая микроальбуминурия и у 68% - нарушение скорости клубочковой фильтрации с преобладанием в группе пациентов с ожирением – гиперфильтрации, без ожирения – гипофильтрации.

Таблица 3. Показатели внутривисочечной гемодинамики в группе пациентов с АГ и в группе сравнения до курса РДТ

показатели	Группа	
	Больные АГ (n=24)	Группа сравнения (n=14)
ИМТ, кг/м ²	31,1±1,1	23,7±0,6**
Диаметр ПА, мм	5,36±0,21	5,22±0,13
PI ПА	1,17±0,05	1,15±0,09
RI ПА	0,71±0,02	0,69±0,02
S/D ПА	3,28±0,15	3,12±0,19
PI сегментарные	1,08±0,06	0,88±0,04
RI сегментарные	0,63±0,01	0,59±0,01
S/D сегментарные	2,56±0,12	2,44±0,09
PI междолевые	0,91±0,05	0,74±0,02*
RI междолевые	0,59±0,02	0,53±0,01*
S/D междолевые	2,40±0,15	2,07±0,08

Примечание: достоверность различий между двумя группами пациентов при $p<0,05$ – «*», при $p<0,01$ – «**».

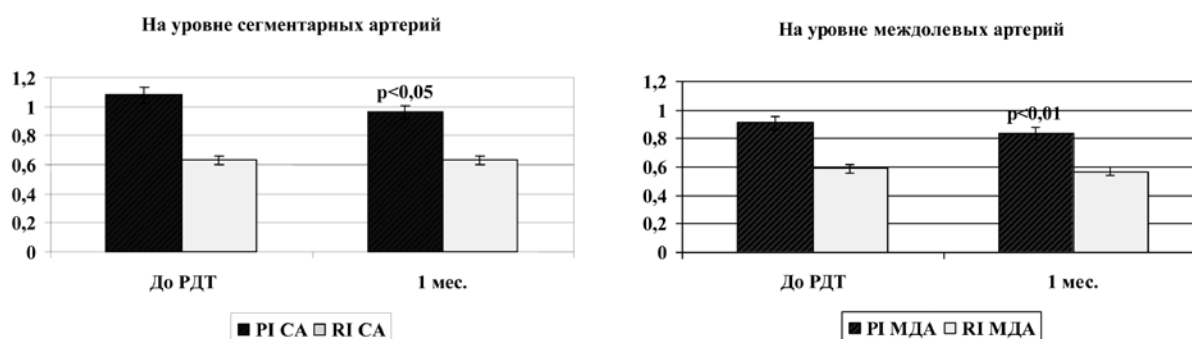


Рис. 5. Динамика параметров внутривисочечного кровотока у больных АГ (n=24) до и после лечения.

2. При оценке параметров внутрипочечной гемодинамики до курса разгрузочно-диетической терапии выявлены значимые различия по значению пульсационного индекса и индекса резистентности на уровне междолевых артерий между группой больных артериальной гипертензией (достоверно выше) и группой сравнения, что указывает на повышение внутрипочечного сосудистого сопротивления у больных артериальной гипертензией.

3. При применении разгрузочно-диетической терапии у больных артериальной гипертензией происходит достоверное снижение систолического и диастолического АД: на 20% в начале восстановительного периода и на 12% через 1 и 6 месяцев наблюдения без применения медикаментозной терапии.

4. Результаты проспективного наблюдения у больных артериальной гипертензией с сопутствующим ожирением и нормальной массой тела свидетельствуют о достоверном снижении исходно патологической микроальбуминурии (в среднем на 12%) и об увеличении числа пациентов с нормальной скоростью клубочковой фильтрации (в среднем на 37,6%) как через 1, так и через 6 месяцев после курса разгрузочно-диетической терапии.

5. По данным ультразвуковой доплерографии у больных артериальной гипертензией через 1 месяц после курса разгрузочно-диетической терапии отмечено снижение внутрипочечного сосудистого сопротивления по пульсационному индексу на уровне сегментарных и междолевых почечных артерий. ■

Литература:

1. Алмазов В.А. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации. Первый доклад экспертов Научного общества по изучению артериальной гипертензии, Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ 1); В.А. Алмазов, Г.Г. Арабидзе, Ю.Б. Белоусов и др. Русский медицинский журнал. – 2000. – Т. 8. – №8. – С. 318-346.
2. Аракелянц А.А. Микроальбуминурия: клиническое и прогностическое значение при артериальной гипертензии; А.А. Аракелянц, Н.В. Жукова, А.С. Рязанов, А.П. Юренев. Тер. архив. – 2003. – Т.75. – №12. – С. 28-34.
3. Сидоренко Б.А. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента при лечении гипертонической болезни; Б.А. Сидоренко, М.В. Савченко, Д.В. Преображенский. Кардиология. – 2000. – Т.40. – №2. – С. 74-82.
4. Либов И.А., Уразовская И.Л. Микроальбуминурия – один из лабораторных маркеров или важный фактор прогноза сердечно-сосудистых осложнений при артериальной гипертензии [Электронный ресурс]. Российская медицинская академия последипломного образования. – 2005. Режим доступа: http://rql.net.ua/cardio_i/2005/2D/libov.htm.
5. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний. Вестн. РАМН. – 2003. – №11. – С. 50-55.
6. Мухин Н.А. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек; Н.А. Мухин, В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава и др. Тер. архив. – 2004. – №6. – С. 39-46.
7. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза. Тер. архив. – 2007. Т. 79. – №6. – С. 8.
8. Конради А.О., Полуничева Е.В. Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции. Артериальная гипертензия. – 2004. – №3. – С. 137-143.
9. Серов В.А., Горбунов В.И. Влияние социально-экономических факторов на приверженность к лечению больных гипертонической болезнью. Клиническая медицина. – 2007. – №3. – С. 65-68.
10. Бурсиков А.В. Качество жизни больных с начальной стадией гипертонической болезни / А.В. Бурсиков, С.Е. Ушакова, И.Е. Мишина, Л.Н. Бирцева, О.В. Петрова. Клиническая медицина. – 2004. – №7. – С. 20-22.
11. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в России: успехи, неудачи, перспективы. Тер. архив. – 2004. – Т.76. – №6. – С. 22 – 24.
12. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J. Hypertens. – 2003. – Vol.21. – P. 1011-1053.
13. Frochlich E.D. Hypertension: Our major challenges. Hypertension. – 2001. – Vol. 38 (5). – P. 990-991.
14. Glynn R.J. Development of predictive models for long-term cardiovascular risk associated with systolic and diastolic blood pressure; R.J. Glynn, G.G. LuItalian, H.D. Sesso, E. Jackson, J. Buring. Hypertension. – 2002. – Vol.39 (1). – P. 105-110.
15. Roman O. Risk factors influencing in hypertensive patient followed-up for 25 years: Abstr. 14 Scientific Meeting of the inter-American Society of hypertension. O. Roman, G. Cuevas, M. Bedilla, M.A. Valenzuela, E. Curnsille, L. Valverde. Hypertension. – 2000. – Vol. 37 (3). – P. 1036.
16. Корчажкина Н.Б. Применение разгрузочно-диетической терапии в восстановительной медицине [Электронный ресурс]; Н.Б. Корчажкина, М.В. Ашихмина, В.Б. Гурвич и соавт. Пособие для врачей. – Москва, 2005. – Режим доступа: <http://www.neizlechimihih.net/med.html>.
17. Аршина Ю.А. Состояние гемодинамики у больных гипертонической болезнью в процессе разгрузочно-диетической терапии: Дис. ... канд. мед. наук. – Пермь, 1993. – 227 с.
18. Воропаева С.В. Влияние разгрузочно-диетической терапии в сочетании с медикаментозной терапией на морфофункциональное состояние сердца и качество жизни у больных с гипертонической болезнью: Дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2000. – 126 с.
19. Кокосов А.Н. Разгрузочно-диетическая терапия. – СПб: СпецЛит, 2007. – 320 с.
20. Филиппченко Е.М., Раева Т.Ю. Новый подход к применению разгрузочно-диетической терапии при лечении гипертонической болезни. Разгрузочно-диетическая терапия в клинике внутренних болезней; Под ред. А.Н. Кокосова. – СПб.: Лань, 2001, С. – 78-79.
21. Фатьянова Н.С. Разгрузочно-диетическая терапия как немедикаментозный метод лечения гипертонической болезни. В сб. «Разгрузочно-диетическая терапия и традиционная медицина»; Под ред. А.Н. Кокосова. – СПб.: Спец. Литература, 2005. – С. 74-76

Влияние постпроцедурного повышения тропонина Т на исходы ИБС после чрескожных коронарных вмешательств (по данным многолетнего проспективного наблюдения)

Акинина С. А., кандидат медицинских наук, Учреждение Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружная клиническая больница», г. Ханты-Мансийск

The impact of the post-procedural elevation in troponin-T level on the outcomes of percutaneous coronary intervention for patients with cardiac ischemia (based on the prospective follow-up)

Akinina S. A.

Резюме

Цель исследования состояла в изучении влияния постпроцедурных уровней тропонина Т (ТнТ) на краткосрочный и долгосрочный прогноз после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). В исследование включены 128 больных с подтвержденной коронарографией (КАГ) ИБС с последующим выполнением ЧКВ. Всем пациентам трехкратно (до ЧКВ, через 8 и 24 часа после ЧКВ) определялись уровни биомаркеров некроза миокарда (ТнТ и МВ-фракции креатинкиназы МВ (КК-МВ)). В зависимости от постпроцедурных уровней ТнТ, при отрицательном ТнТ до ЧКВ, больные были рандомизированы на 4 группы: отсутствие повышения ТнТ после ЧКВ (n=59); любое повышение ТнТ после ЧКВ (n=65); повышение ТнТ <0,1 нг/мл, но ≥0,03 нг/мл после ЧКВ (n=40); повышение ТнТ ≥0,1 нг/мл после ЧКВ (n=25). Результаты анализировались в раннем (до 30 дней) и отдаленном - от полугода до 6,8 лет (в среднем 52,3±23,3 месяца) периодах наблюдения. Оценку прогностической значимости повышения ТнТ после ЧКВ проводили в отношении 3-х критериев: 1) сердечная смерть; 2) нефатальный инфаркт миокарда (ИМ); 3) сердечная смерть или нефатальный ИМ. Значимое ≥ 0,1 нг/мл (в 3 раза выше верхней границы) повышение ТнТ вследствие ЧКВ было сопряжено с ухудшением прогноза больных с ИБС в краткосрочной и долгосрочной перспективе. При этом отмечалось увеличение кумулятивной частоты сердечных смертей либо нефатальных ИМ (24.0% против 1.7%, p=0,0032; 36.0% против 11.9%, p=0,023, соответственно) и риска нефатальных ИМ (24.0% против 0%, p=0,0006; 32.0% против 5.1%, p=0,003, соответственно). Не выявлено влияния постпроцедурного повышения ТнТ на краткосрочную и долгосрочную выживаемость больных ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, тропонин Т, прогноз

Summary

Objective: to study the relationship between post-procedural levels of Troponin T (TnT) on short-term and long-term survival after percutaneous coronary intervention (PCI). The study population included 128 patients with ischemic heart disease confirmed by coronary angiography and followed up with PCI. For all patients, levels of cardiac necrosis biomarkers (TnT and CK-MB) were assessed three times (prior to PCI, 8 and 24 hours after PCI). Depending on the post-procedural TnT levels, the patients with negative TnT prior to PCI were randomized into 4 groups: no TnT elevation after PCI (n=59); any TnT elevation after PCI (n=65); TnT elevation <0,1 ng/ml but ≥0,03 ng/ml after PCI (n=40); elevated TnT ≥0,1 ng/ml after PCI (n=25). The results were analyzed in early (up to 30 days) and extended (from half a year to 6, 8 years) follow-up periods (in average 52,3±23,3 months). The prognostic value of TnT elevation after PCI was assessed against three criteria: 1) cardiac death; 2) non-fatal myocardial infarction (MI); 3) cardiac death or non-fatal MI. Significant TnT elevation ≥ 0,1 ng/ml (3 times of the upper boundary value) due to PCI correlated with worsened prognosis for the patients with cardiac ischemic disease in short-term and long-term perspective. Also it was correlated with increase in cumulative frequency of cardiac death events or non-fatal MI (24.0% versus 1.7%, p=0,0032; 36.0% versus 11.9%, p=0,023, respectively). No impact of post-procedural elevations of TnT level on short-term and long-term survival was identified.

Key words: ischemic heart disease, percutaneous coronary intervention, Troponin T, prognosis

Введение

Связь между чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) и возможным последующим повреждением миокарда была установлена много лет назад [1,2]. По данным разных авторов случаи постпроцедурного повышения био-

маркеров некроза миокарда составляют от 10% до 40%, в зависимости от клинических, ангиографических и процедурных характеристик, сопутствующей терапии, и используемого для обнаружения поражения миокарда биомаркера [3]. Существенное повышение уровня биомаркера (например,

КК-МВ) более 3-х раз выше верхней границы нормы (ВГН) сопряжено с ухудшением прогноза. Установлена прямая зависимость между величиной повышения КК-МВ и риском смерти [4,5,7-10]. Постпроцедурное повышение сердечного тропонина связывалось с повышенным риском осложнений в стационаре или же выраженное (более 5 раз) повышение выше нормы являлось предиктором сердечных осложнений и событий при долгосрочном прогнозе [11]. Несмотря на обширные сведения по данному вопросу, имеют место постоянные споры о клинической роли повышения биомаркеров некроза миокарда при ЧКВ и механизмах этой связи с неблагоприятными клиническими событиями [12,13]. Эти дебаты еще более усилились в условиях применения сердечных тропонинов, которые являются более чувствительными биомаркерами, чем фракция КК-МВ.

Согласно универсальному определению ИМ, подготовленному объединенной рабочей группой Европейского Кардиологического общества, Американской Коллегии Кардиологов, Американской Ассоциации Сердца и Всемирной Федерации Сердца (ESC/ACC/ANA/WHF), в 2007 г. определены диагностические критерии ИМ, связанного с ЧКВ [14]. В случае ЧКВ наличие некроза миокарда вследствие процедуры может быть выявлено с помощью измерения биомаркеров непосредственно перед ЧКВ или сразу после нее, а затем через 6-12 и 18-24 часа после первого определения. Повышение биомаркеров после ЧКВ, превышающее 99-го персентиль контрольной группы, при нормальном исходном уровне тропонина указывает на наличие некроза миокарда, связанного с процедурой. В настоящее время нет серьезного научного основания для выбора диагностического, в отношении ИМ, уровня биомаркеров. По соглашению экспертов решено оценивать повышение биомаркеров более 3-х уровней, равных 99-му персентилу эталонной контрольной группы, как ИМ, связанный с ЧКВ (тип 4 а). Признан отдельный подтип, связанный с документированным тромбозом стента (тип 4 б). Таким образом, критерии диагностики ИМ как осложнения ЧКВ от 2007 г. имеют, как отмечают сами авторы, достаточно условный характер, что подчеркивает актуальность проводимого исследования.

Цель настоящего исследования: оценка влияния постпроцедурных уровней ТнТ на краткосрочный и долгосрочный прогноз после ЧКВ.

Материал и методы

В исследование включены 128 пациентов с ИБС, которым выполнялась коронароангиография с последующим ЧКВ в период 2002 – 2004 гг. В исследование не включали пациентов, последующее наблюдение которых было затруднительным. До начала процедуры больные подписывали письменное информированное согласие. Все пациенты в

предпроцедурном периоде получали двухкомпонентную антитромбоцитарную терапию: аспирин и тиенопиридин (клопидогрел либо тиклопидин). Больным с высоким риском осложнений вмешательства осуществлялись на фоне внутривенного введения ингибиторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. При ЧКВ использовали доступ через бедренную артерию. ЧКВ проводили по стандартному протоколу.

Пробы крови на анализ содержания биомаркеров (ТнТ и КК – МВ) были взяты до ЧКВ, через 8 и 24 часа после ЧКВ. Для анализа использовались пиковые постпроцедурные значения. Количественное определение ТнТ проводили на аппарате Cardiac reader (чувствительность - 0,03 нг/мл, определяемый диапазон - 0,1-2,0 нг/мл) с использованием стандартных наборов (Roche Diagnostics) в соответствии с рекомендациями производителя. Определение активности КК-МВ выполняли на аппарате Beckman Coulter с помощью стандартных наборов Synchron CX. Активность КК-МВ измеряли в унифицированных единицах на литр (Ед/л). Нормой считали показатели активности КК-МВ от 0 до 25 Ед/л. Оптимальный ангиографический результат определяли при достижении остаточного стеноза менее 20%.

Диагностику спонтанных ИМ проводили в соответствии с рекомендациями ESC/ACC/ANA/WHF 2007 г. [15]. ИМ перипроцедурный (как осложнение ЧКВ) был определен как по «традиционным» критериями ACC/ANA по коронарной ангиопластике 2001 г. (повышение уровня КК-МВ, как минимум в три раза выше ВГН, новые изменения сегмента ST/T или Q на ЭКГ [14]), так и согласно универсальному определению ИМ ESC/ACC/ANA/WHF 2007 г. [15].

Отдаленные результаты прослеживали от полугода до 6,8 лет (в среднем $52 \pm 23,3$ месяца). Ангиографический контроль выполнялся через 6-12 месяцев после вмешательства, раньше либо позже - по клиническим данным или результатам неинвазивных исследований, указывавших на ишемию миокарда. С целью последующего наблюдения каждый пациент опрашивался по телефону по стандартной анкете. При лечении пациентов в других лечебно – профилактических учреждениях все неблагоприятные события подтверждались путем изучения медицинской документации. В случае фатального исхода получали у родственников информацию о дате смерти и причине, подтверждали данными свидетельств о смерти при отсутствии аутопсии либо данными протоколов судебно-медицинских или патолого-анатомических вскрытий.

В процессе дальнейшего наблюдения больных учитывали случаи смерти от любых причин, развития нефатальных ИМ, проведения повторной реваскуляризации целевого сосуда. Для исследования зависимости между постпроцедурными уровнями ТнТ и исходами, как основной, использовали комбинированный критерий, включавший в себя наступление первого из перечисленных событий: 1) развитие сердечной смерти, 2) развитие нефатального ИМ.

Клинические, ангиографические и процедурные характеристики представлены в Табл. 1. Среди включенных в исследование преобладали мужчины - 82,8%. Возраст больных составлял от 31 до 73 лет (в среднем - 54 ± 8 года). Перенесенный инфаркт миокарда диагностирован у 50,8% больных. Реваскуляризация ранее выполнялась 28 (21,9%) пациентам, из

Ответственный за ведение переписки -
Акинина Светлана Андреевна,
628012, Ханты-Мансийский автономный округ-Югра,
г. Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40,
тел. 3467-390-167, 8 9028199379
E-mail: nordcardiolog@mail.ru

них 21 (16,4%) ЧКВ. Факторы риска в виде артериальной гипертонии (АГ) имели 116 (90,6%) больных, 61 (47,7%) пациентов курили, у 8,6% - зарегистрирован сахарный диабет (СД). Фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) менее 50% наблюдалась в 10,2% случаев. Стабильную стенокардию имели 86 больных. В 33 случаях ЧКВ выполняли в периоде обострения ИБС (25 больных ИМ и 8 больных нестабильной стенокардией) в среднем на 15-е сутки госпитализации. Большинство больных (89,8%) получали бета-блокаторы, ингибиторы АПФ (72,7%), 97,7% статины. По данным КАГ пациентов с 3-х сосудистым поражением было 53 (41,4%). При этом у 53,1% имелись стенозы В2/С типа. В 14 случаях ЧКВ выполняли на фоне внутривенной инфузии ингибиторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов – абциксимаба либо эптифибатид.

Для исследования зависимости между постпроцедурными повышениями уровней ТнТ в отношении исходов пациенты были разделены на 4 группы при отрицательном предпроцедурном ТнТ. Повышенный предпроцедурный уровень ТнТ не наблюдался у 124 пациентов, проходящих плановое ЧКВ (96,9%). Группа 1 - с отрицательным ТнТ до и после ЧКВ (n=59); группа 2 - с отрицательным ТнТ до и любым повышением ТнТ после ЧКВ (n=65); группа 3 - с отрицательным ТнТ до и повышением ТнТ $<0,1$ ng/ml, но $\geq 0,03$ ng/ml после ЧКВ (n=40); группа 4 - с отрицательным ТнТ до и повышением ТнТ $\geq 0,1$ ng/ml после ЧКВ (n=25).

Статистическую обработку проводили методом вариационной статистики с использованием лицензионного программного пакета для статистического анализа «Statsoft». Для анализа различия частот в двух независимых группах использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, так как абсолютные частоты в таблице частот меньше 10. Различия считали достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Непосредственные результаты ЧКВ. Успешный ангиографический результат получен у 126 (98,4%) больных. Из дополнительных специфических осложнений перфорация коронарной артерии произошла у 2 (1,6%), острый тромбоз также у 2 (1,6%). ИМ перипроцедурный диагностирован у 2 (1,6%) пациентов по повышению КК-МВ в 3 и более раз выше ВГН и у 6 (4,8%) по повышению ТнТ более 3-х уровней. Другие серьезные сердечные осложнения (экстренное КШ, смерть в течение госпитализации) не наблюдались (Табл. 2).

Отдаленные исходы. Исходы ИБС в течение последующих $52,3 \pm 23,3$ месяцев прослежены у всех 128 пациентов. Результаты проспективного наблюдения отражены в Табл. 3. Всего умерло 16 (12,5%) больных, в том числе 8 (6,3%) - вследствие сердечных причин. Нефатальный ИМ перенесли 13 больных. За время наблюдения проведено 237 контрольных КАГ, в среднем 1,9 диагностической процедуры на 1 больного. При этом значимые рестенозы выявлены у 60 (46,9%) больных. Повторная реваскуляризация целевого сосуда выполнена 43 (33,6%), КШ 8 (4,7%) пациентам. Таким образом, в течение долгосрочного наблюдения (в среднем 52,3 месяца) сердечная смерть либо нефатальный ИМ имели место в 20 (15,6%) из 128 больных.

Постпроцедурный уровень ТнТ и 30-дневные исходы. У пациентов с нормальным предпроцедурным уровнем ТнТ, постпроцедурное повышение происходило часто - у 65 больных (52,4%): величина незначительного повышения ($<0,1$ ng/ml, но $\geq 0,03$ ng/ml) была у 40 (32,3%), значимое постпроцедурное повышение ТнТ ($\geq 0,1$ ng/ml) имели 25 (20,2%) пациентов.

Смерть в течение 30 дней после ЧКВ среди пациентов с отрицательным предпроцедурным ТнТ была исключительно редкой (0,8%) независимо от того, повышался ли уровень

Таблица 1. Клинические, ангиографические и процедурные характеристики

Показатель	n (%)
Всего (мужчин)	128 (106)
Средний возраст, лет	$53,8 \pm 8,1$ (31-73)
Длительность ИБС, годы	$4,6 \pm 6,1$
ИМ в анамнезе	65 (50,8%)
Предшествующая реваскуляризация (ЧКВ)	28 (21)
Стабильная стенокардия	86 (67,2%)
ИМ	25 (19,5%)
НС	8 (6,25%)
Артериальная гипертония	116 (90,6%)
Сахарный диабет, НТГ	11 (8,6%)
Курение	61 (47,7%)
ФВ ЛЖ ≤ 50 %	13 (10,2%)
Многососудистое поражение коронарных артерий	53 (41,4%)
Поражение ПНА	59 (46,1%)
Поражение типа В2/С	68 (53,1%)
Стентирование	121 (94,5%)
Среднее число стентов на одного больного	1,4 (1-4)
Аспирин	128 (100%)
Тиенопиридины (клопидогрел, тиклопидин)	128 (100%)
НМГ (эноксапарин)	40 (31,3%)
Ингибиторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (абциксимаб, эптифибатид)	14 (10,9%)
В - блокаторы	115 (89,8%)
ИАПФ	93 (72,7%)
Статины	125 (97,7%)

Таблица 2. Непосредственные результаты ЧКВ

Показатель	Число событий (%)
Успешный ангиографический результат (%)	126 (98,4%)
Диссекция интимы (%)	16 (12,5%)
Перфорация коронарной артерии (%)	2 (1,6%)
Острый тромбоз (%)	2 (1,6%)
Окклюзия боковой ветви (%)	2 (1,6%)
ОИМ (%)	2 (1,6%)
- с зубцом Q (%)	1 (0,8%)
- без зубца Q (%)	1 (0,8%)
Экстренное АКШ (%)	0
Летальность в стационаре (%)	0

Таблица 3. Отдаленные результаты

Показатель	Число событий (%)
Закончили наблюдение	128
Средняя продолжительность наблюдения, месяцев	52,3±23,3
Несердечная смерть	6 (4,7%)
Сердечно – сосудистая смерть	10 (7,8%)
Сердечная смерть	8 (6,3%)
Нефатальный ИМ	13 (10,6%)
Повторные госпитализации в связи с ОКС (НС)	54 (42,2%)
Проведено повторных КАГ	237 (1,9 на одного больного)
Выявлено рестенозов $\geq 50\%$ при повторной КАГ	60 (46,9%)
Выявлено рестенозов $< 50\%$ при повторной КАГ	22 (17,2%)
Проведено повторных реваскуляризаций (ЧКВ) целевого сосуда	43 (33,6%)
Проведено повторных реваскуляризаций (КШ)	8 (4,7%)
Сердечная смерть или нефатальный ИМ	20 (15,6%)

ТнТ после ЧКВ или нет: умер 1 (1,7%) больной в группе с отрицательным постпроцедурным ТнТ через неделю после выписки из стационара от внезапной сердечной смерти. Нефатальный ИМ диагностирован в 6 (24,0%) случаях в группе с постпроцедурным повышением ТнТ ≥ 0.1 нг/мл. Эти 6 случаев были госпитальными перипроцедурными ИМ. Частота нефатальных ИМ была достоверно больше в данной группе при сравнении с группой с отрицательным постпроцедурным ТнТ (24,0 против 0; $p=0,0006$). Смерть за 30 дней или нефатальный ИМ также развивались чаще среди пациентов с постпроцедурным повышением ТнТ ≥ 0.1 нг/мл (24,0% против 1,7%; $p=0,0032$). При незначительном повышении ТнТ отрицательной зависимости по всем 3-м критериям (сердечная смерть, нефатальный ИМ, сердечная смерть или нефатальный) не выявлено. При любом постпроцедурном повышении ТнТ нефатальных ИМ было больше, чем при отрицательном ТнТ (9,2% против 0%; $p=0,05$), но за счет входящих в эту группу пациентов с ТнТ ≥ 0.1 нг/мл. Таким образом, постпроцедурное значимое повышение ТнТ в 3 и более раз выше ВГН предсказывало госпитальные (30-дневные) события в виде нефатальных ИМ и совокупную частоту смерти/ИМ (Табл. 4).

Постпроцедурный уровень ТнТ и долгосрочные исходы. Сердечная смерть при долгосрочном наблюдении по четырем группам составила 6,8; 4,6%; 2,5%; 8,0% соответственно.

Как любой повышенный уровень ТнТ, так и ТнТ ≥ 0.1 нг/мл после вмешательства не оказали предикторами риска долгосрочной смерти (4,6% против 6,8%; 8,0% против 6,8%).

Самые низкие уровни сердечной смерти имели пациенты из группы незначительного повышения ТнТ после ЧКВ (2,5%). Нефатальный ИМ развивался чаще у пациентов с любым повышением постпроцедурного ТнТ (18,5% против 5,1%; $p=0,045$) за счет группы с повышением ТнТ ≥ 0.1 нг/мл (32,0% против 5,1%; $p=0,003$) с достоверностью результатов. Кумулятивная смертность/ИМ свидетельствовали о более неблагоприятном отдаленном прогнозе только среди пациентов с повышением ТнТ ≥ 0.1 нг/мл (36,0% против 11,9%; $p=0,023$). (Табл. 5).

30-дневные исходы в зависимости от величины и времени постпроцедурного повышения ТнТ. 30-дневные исходы пациентов без повышения уровня ТнТ после ЧКВ сравнивались с теми, у которых наблюдались пиковые повышения через 8 и 24 часа после ЧКВ, также проведено сравнение ранних и поздних повышений между собой. Раннее пиковое повышение уровня ТнТ после ЧКВ (через 8 часов) наблюдалось у 12 (8,9%) пациентов, позднее (через 24 часа) – у 13 (10,5%) больных (Табл. 6).

Ранние и поздние пики уровня ТнТ не были связаны с повышенной сердечной смертностью в течение месяца. Нефатальный ИМ (как перипроцедурный) наблюдался как в группе раннего, так и позднего повышения уровня ТнТ после ЧКВ, что по – видимому отражает острый результат самой процедуры, поскольку после исключения событий в течение менее 24 часов, повышение уровня ТнТ более не предсказывали неблагоприятных 30-ти дневных исходов.

Долгосрочные исходы в зависимости от величины и времени постпроцедурного повышения ТнТ. Ни ранние, ни

Таблица 4. Постпроцедурный уровень ТнТ и 30-дневные исходы

Показатель	Группа 1 (ТнТ отр.) n=59	Группа 2 (любое повышение ТнТ. ТнТ $\geq$ 0.03 нг/мл) n=65	Группа 3 (ТнТ<0.1, но $\geq$ 0.03 нг/мл) n=40	Группа 4 (ТнТ $\geq$ 0.1 нг/мл) n=25	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₁₋₄	P ₃₋₄
Сердечная смерть (%)	1 (1.7%)	0	0	0	0,96	н/д	н/д	н/д
Нефатальный ИМ (%)	0	6 (9.2%)	0	6 (24.0%)	0,05	н/д	0,0006	0,0049
Сердечная смерть или нефатальный ИМ (%)	1 (1.7%)	6 (9.2%)	0	6 (24.0%)	0,15	н/д	0,0032	0,0049

Для сравнения использовался критерий χ^2 с поправкой Йетса. Достоверность различий при $p < 0.05$

Таблица 5. Постпроцедурный уровень ТнТ и долгосрочные исходы

Показатель	Группа 1 (ТнТ отр.) n=59	Группа 2 (любое повышение ТнТ. ТнТ $\geq$ 0.03 нг/мл) n=65	Группа 3 (ТнТ<0.1, но $\geq$ 0.03 нг/мл) n=40	Группа 4 (ТнТ $\geq$ 0.1 нг/мл) n=25	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₁₋₄	P ₃₋₄
Сердечная смерть (%)	4 (6.8%)	3 (4.6%)	1 (2.5%)	2 (8.0%)	н/д	н/д	н/д	н/д
Нефатальный ИМ (%)	3 (5.1%)	12 (18.5%)	4 (10.0%)	8 (32.0%)	0,045	н/д	0,003	н/д
Сердечная смерть или нефатальный ИМ (%)	7 (11.9%)	14 (21.5%)	5 (12.5%)	9 (36.0%)	н/д	н/д	0,023	н/д

Таблица 6. 30-дневные исходы в зависимости от величины и времени постпроцедурного повышения ТнТ

Показатель	ТнТ отрицательн ый n=59	Пиковое повышение ТнТ ч/з 8 часов n=12	Пиковое повышение ТнТ ч/з 24 часа n=13	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Сердечная смерть (%)	1 (1.7%)	0	0	н/д	н/д	н/д
Нефатальный ИМ (%)	0	3 (25.0%)	3 (23.1%)	0,0017	0,0027	н/д
Сердечная смерть или нефатальный ИМ (%)	1 (1.7%)	3 (25.0%)	3 (23.1%)	0,012	0,017	н/д

поздние пики уровня ТнТ после ЧКВ не были связаны с риском долгосрочной смерти (8.3% против 6.8%; 7.7% против 6.8% соответственно) (Табл. 7). Только раннее постпроцедурное повышение ТнТ предсказывало развитие нефатальных ИМ при долгосрочном наблюдении (41.7% против 5.1%; $p=0,0016$) и увеличивало кумулятивную частоту сердечной смерти/ИМ (41.7% против 11.9%; $p=0,037$).

Наиболее последние исследования прогностического значения повышения уровней ТнТ после ЧКВ нацелены на изучение связи между повышением уровней сердечного тропонина и смертью [11,16-20]. Они изучали влияние, в основном, постпроцедурных уровней ТнТ. В некоторых из них отмечалось повышение уровня тропонина [11,17,19] как предиктора худшей выживаемости, в других не отмечалось [16,18,20]. Эти результаты могли быть связаны с разнородностью критериев включения, размерами выборки, чувствительностью и специфичностью анализов, применяемых для

измерения тропонина и длительностью периода наблюдения.

J.R. Kizer с соавт. [11] выполнили исследование предпроцедурных и постпроцедурных уровней ТнТ на группе из 212 пациентов. Повышенные значения до, но не после ЧКВ, были предикторами неблагоприятных событий в долгосрочной перспективе. Исходно отрицательные уровни ТнТ с его подъемом после ЧКВ стали независимым предиктором выраженных сердечных осложнений и событий через 1 год, подъем ТнТ в 5 и более раз выше нормы был выраженным предиктором сердечных осложнений и событий в течение 6 лет.

Анализ предпроцедурных и постпроцедурных уровней ТнТ у 5487 пациентов с долгосрочным наблюдением в течение 28 месяцев выполнили A. Prasad и соавт. [21]. Исследовали зависимость между перипроцедурными уровнями ТнТ и исходами. Пациенты были разделены на 3 группы: с нормальными уровнями ТнТ до и после операции, с нормальными уровнями до процедуры, но повышенными после проце-

Таблица 7. Долгосрочные исходы в зависимости от величины и времени постпроцедурного повышения ТнТ

Показатель	ТнТ отр. n=59	Пиковое повышение ТнТ ч/з 8 часов n=12	Пиковое повышение ТнТ ч/з 24 часа n=13	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Сердечная смерть (%)	4 (6.8%)	1 (8.3%)	1 (7.7%)	н/д	н/д	н/д
Нефатальный ИМ (%)	3 (5.1%)	5 (41.7%)	3 (23.1%)	0.0016	н/д	н/д
Сердечная смерть или нефатальный ИМ (%)	7 (11.9%)	5 (41.7%)	4 (30.8%)	0.037	н/д	н/д

дуры, и с аномальными предоперационными уровнями ТнТ. Случаи смерти через 30 дней составили 0.1%, 0.6%, и 2.3%, соответственно, для данных 3 групп. В многовариантной модели аномально высокий уровень ТнТ перед ЧКВ был независимым предиктором смерти в течение 30 дней. Через медианное наблюдение (по среднему значению) в течение 28 месяцев, аномальный уровень ТнТ до ЧКВ независимо предсказывал смерть, но повышение уровней ТнТ вследствие ЧКВ таким предиктором не было. Были сделаны выводы, что предпроцедурный уровень ТнТ >0.01 нг/мл является мощным независимым предиктором прогноза после ЧКВ и имеет более важное прогностическое значение, чем постпроцедурные уровни. Связанное с ЧКВ повышение уровней ТнТ встречается часто (27%) и предсказывает краткосрочную (в течение 30 дней), но не долгосрочную смерть.

Wayne L. Miller с соавт. [22] провели оценку времени регистрации и величины уровней ТнТ после ЧКВ и их корреляций с исходами у пациентов с повышенным базовым уровнем ТнТ и без повышения у группы из 2352 пациентов. Повышенный базовый уровень ТнТ не наблюдался у 1619 пациентов. Прогностическое значение имел только базовый уровень тропонина. Пациенты с повышенными базовыми уровнями ТнТ имели повышенную общую кумулятивную смертность/ИМ через 12 месяцев 11% по сравнению с пациентами без повышенного уровня 4.7% (P<0.05). Ни время, ни величина постпроцедурных повышений уровня ТнТ не были предикторами долгосрочной смерти/ИМ, когда эти базовые повышенные уровни были включены в анализ. Поздние повышения уровней ТнТ (через 16 часов после ЧКВ) предсказывали только госпитальные события.

В проведенном нами анализе не изучалось прогностическое значение предпроцедурных уровней ТнТ. Согласно полученным данным постпроцедурное значимое повышение

ТнТ, при отсутствии повышения уровня ТнТ до ЧКВ, в 3 и более раз выше ВГН предсказывало как госпитальные (30-дневные), так и долгосрочные события (в течение в среднем 52,3 месяцев) в виде нефатальных ИМ (24.0 против 0; p=0,0006 при 30-дневном исходе и 32.0% против 5.1%; p=0,003 при отдаленном исходе), и совокупную частоту смерти/ИМ (24.0 против 1.7%; p=0,032 при 30-дневном исходе и 36.0% против 11.9%; p=0,023 при отдаленном исходе), что подтверждается данными Fuchs с соавт., Cantor с соавт. [23,24].

В более поздних исследованиях, приведенных выше [21,22], связанное с ЧКВ повышение уровней ТнТ предсказывало только краткосрочную смерть. По полученным нами данным подтверждается отсутствие влияния на краткосрочную (0% против 1.7%) и долгосрочную (8.0% против 6.8%) выживаемость постпроцедурных повышений уровня ТнТ, как и времени этих повышений.

Раннее, но не позднее постпроцедурное повышение ТнТ достоверно предсказывало развитие нефатальных ИМ (41.7% против 5.1%; p=0,0016) и ухудшало прогноз по кумулятивному показателю смерти или нефатального ИМ (41.7% против 11.9%; p=0,037) в долгосрочной перспективе.

Выводы

Таким образом, связанное с ЧКВ повышение уровня ТнТ встречается часто и предсказывает краткосрочный и долгосрочный прогноз при значимом повышении уровня ТнТ в 3 и более раз выше ВГН в виде развития нефатальных ИМ, а также совокупной частоты (нефатального ИМ или сердечной смерти). Постпроцедурное повышение уровня ТнТ не является предиктором краткосрочного и долгосрочного риска смерти. Раннее (через 8 часов), ассоциированное с ЧКВ, повышение уровня ТнТ, предопределяет развитие нефатальных ИМ и повышает частоту смерти/ИМ в долгосрочной перспективе. ■

Литература:

- Oh JK, Shub C, Ilstrup DM, Reeder GS. Creatine kinase release after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J.* 1985; 109: 1225–1231.
- Spadaro JJ, Ludbrook PA, Tiefenbrunn AJ et al. Paucity of subtle myocardial injury after angioplasty delineated with MB CK. *Cath and Cardiovasc Dis.* 1986; 12: 230–234.
- Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update. *Eur Heart J.* 2005; 26: 2493–2519.
- Ellis SG, Chew D, Chan A et al. Death following creatine kinase-MB elevation after coronary intervention: identification of an early risk period: importance of creatine kinase-MB level, completeness of revascularization, ventricular function, and probable benefit of statin therapy. *Circulation.* 2002; 106:

- 1205–1210.
5. Stone GW, Mehran R, Dangas G et al. Differential impact on survival of electrocardiographic Q-wave versus enzymatic myocardial infarction after percutaneous intervention: a device-specific analysis of 7147 patients. *Circulation*. 2001; 104: 642–647.
7. Saucedo JF, Mehran R, Dangas G et al. Long-term clinical events following creatine kinase–myocardial band isoenzyme elevation after successful coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 1134–1141.
8. Kong TQ, Davidson CJ, Meyers SN et al. Prognostic implication of creatine kinase elevation following elective coronary artery interventions. *JAMA*. 1997; 277: 461–466.
9. Abdelmeguid AE, Topol EJ, Whitlow PL, Sapp SK, Ellis SG. Significance of mild transient release of creatine kinase-MB fraction after percutaneous coronary interventions. *Circulation*. 1996; 94: 1528–1536.
10. Kugelmass AD, Cohen DJ, Moscucci Met al. Elevation of the creatine kinase myocardial isoform following otherwise successful directional coronary atherectomy and stenting. *Am J Cardio*. 1994; 74: 748–754.
11. Kizer JR, Muttrey MR, Matthai WH et al. Role of cardiac troponin T in the long-term risk stratification of patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2003; 24: 1314–1322.
12. Bhatt DL, Topol EJ. Does creatinine kinase-MB elevation after percutaneous coronary intervention predict outcomes in 2005? Periprocedural cardiac enzyme elevation predicts adverse outcomes. *Circulation*. 2005; 112: 906–915.
13. Cutlip DE, Kuntz RE. Does creatinine kinase-MB elevation after percutaneous coronary intervention predict outcomes in 2005? Cardiac enzyme elevation after successful percutaneous coronary intervention is not an independent predictor of adverse outcomes. *Circulation*. 2005; 112: 916–922.
14. ACC/AHA Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention (Revision of the 1993 PTCA Guidelines). A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on the Practice Guidelines (Committee to Revise the 1993 Guidelines for Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. *JACC*. 2001; 37: 2239 xvii–2239lxxvi.
15. Thygesen K, Alpert JS, White HD, on behalf of Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology/American Heart Association/World Heart Federation Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007; 22: 2634–2653.
16. Kini AS, Lee P, Marmur JD et al. Correlation of post percutaneous coronary intervention creatine kinase-MB and troponin I elevation in predicting mid-term mortality. *Am J Cardiol*. 2004; 93: 18–23.
17. Cantor WJ, Newby LK, Christenson RH et al. Prognostic significance of elevated troponin I after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 1738–1744.
18. Cavallini C, Savonitto S, Violini R et al. Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the creatine kinase MB fraction and PCI study. *Eur Heart J*. 2005; 26: 1494–1498.
19. Nallamothu BK, Chetcuti S, Mukherjee D et al. Prognostic implication of troponin I elevation after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2003; 91: 1272–1274.
20. Natarajan MK, Kreatsoulas C, Velianou JL et al. Incidence, predictors, and clinical significance of troponin-I elevation without creatine kinase elevation following percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol*. 2004; 93: 750–753.
21. Abhiram Prasad, Charanjit S. Rihal, Ryan J. Lennon et al. Significance of Periprocedural Myonecrosis on Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention. An Analysis of Preintervention and Postintervention Troponin T Levels in 5487 Patients. *Circulation*. 2008; 1: 10–19.
22. Miller WL, Garratt KN, Burritt MF et al. Baseline troponin level: key to understanding the importance of post-PCI troponin elevations. *Eur Heart J*. 2006; 27: 1061–1069.
23. Fuchs S, Kornowski R, Mehran R et al. Prognostic value of cardiac troponin-I levels following catheter-based coronary interventions. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1077–1082.
24. Cantor WJ, Newby LK, Christenson RH et al. Prognostic significance of elevated troponin I after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 1738–1744.

Клиника и диагностика реактивного артрита

Журавлева М.О., к.м.н., ассистент кафедры общей врачебной практики Оренбургской государственной медицинской академии, врач высшей категории, г. Оренбург

Багирова Г.Г., д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики Оренбургской государственной медицинской академии, врач высшей категории, г. Оренбург

Manifestations and diagnosis of reactive arthritis

Zhuravleva M.O., Bagirova G.G.

Резюме

Цель. Изучить особенности этиологии и клинического течения РеА. Материал и методы. Обследовано 56 больных, из них 18 мужчин и 38 женщин (средний возраст $35 \pm 10,2$ лет). Всем было проведено физикальное, лабораторное, рентгенологическое и ультразвуковое, иммунологическое и микробиологическое обследование. Диагноз РеА ставился на основании критериев, принятых на III Международном совещании по РеА в Берлине в 1996 г. Результаты. Преобладал урогенный РеА (87,5%) с тенденцией к увеличению возраста больных (45–46 лет), хламидийной этиологии (*Chlamidia thrachomatis*, *Chlamidia pneumoniae* и *Chlamidia psitaki* и их сочетание). Хламидии были у 70% больных РеА, а в 50% сочетались с микоплазменной, уреаплазменной и кишечной инфекциями. У 57,1% больных триггерным фактором развития РеА явилась смешанная инфекция. Преобладала стертая клиническая картина. Моноартрит встречался чаще, чем полиартрит. У четверти больных поражались 3–4 сустава. В воспалительный процесс преимущественно вовлекались суставы ног: голеностопный и коленный. У 98,2% больных РеА имелся энтезит, у 100% больных – синовита, который сочетался с периартритом в виде бурсита или тендинита. У всех больных отмечалось поражение урогенитального тракта. Поражение глаз в анамнезе имели все пациенты, но изменения на момент обследования отсутствовали у 21,43%. Поражения кожи были в виде кератодермии подошв, ониходистрофии, дерматита, розовой папулезной сыпи, узловатой эритемы. Преобладала I–II степень активности процесса. Выводы. При РеА чаще выявлялась смешанная инфекция, среди которой преобладали хламидии. Чаще имелся моноартрит с преимущественным поражением суставов нижних конечностей. В диагностике артрита метод артрозонографии является достоверно ($p < 0,001$) более информативным по сравнению с рентгенологическим исследованием. В лечении необходимо назначение антибиотиков, а также проведение активной противовоспалительной терапии.

Ключевые слова: Реактивный артрит, этиология, клиника

Summary

Objective: Studying of peculiarities of etiology and clinical process of Reactive Arthritis. Materials and Methodology: the research studied 56 patients where 18 were males and 38 were females (with average age range spanning from $35 \pm 10,2$ years old). All examinees undergone physical, laboratory, x-ray, ultrasound, immunological, and microbiological check-up. The criteria for diagnosis of Reactive Arthritis were based on those accepted during the III International Meeting on Reactive Arthritis in Berlin in 1996. Results: The results of the study showed the prevailing of Urological Reactive Arthritis (87,5%) with the tendency towards the age increase (45–46 years old), towards Chlamydia aetiology (*Ch. thrachomatis*, *Ch. pneumoniae* and *Ch. psitaki* and their combination). Chlamidia were found in 20% of studied patients with Reactive Arthritis, whereas 50% of cases showed the combination of *Mycoplasma*, *Ureaplasma* and Intestinal Infection. The trigger factors for Reactive Arthritis development of 57,1% of the studied patients were combined infection. In more frequently occurred cases the clinical picture was blurred. The study showed that Monoarthritis was encountered with more often than Polyarthritis. A quarter of the studied patients had 3–4 affected joints. The inflammation process involved legs joints, that is, those of ankle and knee. 98,2% of the patients with Reactive Arthritis had Entesitis. 100% of the patients had the signs of Sinovitis which went along with Periarthritis in the form of Bursitis or Tendinitis. All of the patients had their ureal channel affected. All of the patients had the affection of eyes in anamnesis. No changes were found in 21,43% of the cases throughout the study. The affection of skin was seen as Keratoderma of soles, Onychodystrophy, Dermatitis, Pink Papulosis Rashes, and Nodular Erythema. The I–II degree of activity process was shown as prevalent. Conclusion: At Reactive Arthritis development was found to be mixed infection where Chlamydia prevailed. Monoarthritis with the affection of mainly lower extremities joints turned to appear with the frequency. In comparison with x-ray examination, Arthrosonography Method stays as more precise ($p < 0,001$) and more informative in diagnosis of Arthritis. It is necessary to prescribe antibiotics during the treatment process as well as to use active anti-inflammation therapy.

Key Words: Reactive Arthritis, etiology, manifestations.

Введение

Одной из актуальных проблем современной ревматологии является диагностика и лечение воспалительных заболеваний суставов. Наиболее распространен среди них реактивный артрит (РеА), который встречается у 92,2 на 100 000 детского и у 41,6 на 100 000 взрослого населения. Частота РеА в структуре РЗ различных стран мира составляет от 8 до 41%. [1-3].

Термин «реактивный артрит» введен в литературу в начале 70-х годов XX в. финскими учеными К. Aho и P. Ahvonen для обозначения артритов, развивавшихся после перенесенной иерсиниозной инфекции. При этом подчеркивался «реактивный», стерильный характер артритов. По мере совершенствования диагностических методов понятие «стерильность» синовита при РеА становилось относительным. Обнаружение в сыворотке и синовиальной жидкости больных РеА циркулирующих бактериальных антигенов и фрагментов ДНК и РНК микробов дало толчок к формированию принципиально новых взглядов на РеА [4-8]. До недавнего времени под РеА подразумевали любое воспалительное заболевание суставов, связанное с текущей или перенесенной инфекцией.

В настоящее время к РеА относят воспалительные негнойные заболевания суставов, развивающиеся вследствие иммунных нарушений после кишечной или урогенитальной инфекции [9-12]. В преобладающем большинстве случаев РеА ассоциируется с острой или персистирующей урогенитальной инфекцией, вызываемой *Chlamydia trachomatis*, и с острой или персистирующей кишечной инфекцией, вызываемой энтеробактериями (*Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Shigella Newcastle*, *Campylobacter jejuni*). Инфекции респираторного тракта, связанные с *Mycoplasma pneumoniae*, и особенно *Chlamydia pneumoniae*, также могут служить причинами развития РеА. Имеются данные о связи РеА с клостридиями, уреаплазменной, микоплазменной и другой инфекцией [13-21].

РеА, ассоциированный с кишечной инфекцией и инфекцией, вызванной *Chlamydia trachomatis*, развивается преимущественно у генетически предрасположенных лиц (носителей HLA-B27) и относится к группе серонегативных спондилоартритов [4,5,22,23]. Было обнаружено, что антитела к ряду микроорганизмов перекрестно реагируют с HLA-B27. Это объясняется феноменом молекулярной мимикрии, согласно которой белки клеточной стенки ряда кишечных бактерий и хламидий имеют структурное сходство с отдельными участками молекулы HLA-B27. Предполагается, что перекрестно реагирующие антитела способны оказывать повреждающее дей-

ствие на собственные клетки организма, которые в наибольшей степени экспрессируют молекулы HLA-B27. Но при этом считают, что такое перекрестное реагирование может препятствовать осуществлению адекватного иммунного ответа, способствуя персистенции и хронизации инфекции. Имеются данные, что у носителей HLA-B27 после перенесенной кишечной и урогенитальной инфекции РеА развивается в 50 раз чаще, чем у лиц, не имеющих этого антигена гистосовместимости [3,22].

Трудности диагностики РеА связаны с отсутствием единых общепринятых диагностических критериев, а также с широкой распространенностью клинически стертых форм заболевания, когда одни его симптомы отсутствуют, а другие слабо выражены [24-28]. Общепринятые диагностические критерии, принятые на III Международном совещании по РеА в Берлине в 1996 г. [29].

В настоящее время наиболее распространено мнение о том, что причиной развития РеА является хламидийная инфекция. В структуре РеА хламидийные артриты составляют до 80% [13,14,30]. Это связано с пандемией хламидиоза в мире, особенностями путей передачи этой инфекции, цикла развития хламидий и реакции на терапию. Восприимчивость к хламидиям всеобщая. Существует множество путей передачи инфекции, в том числе и контактно-бытовой путь (в отношении *Chlamydia pneumoniae*).

Классическим проявлением РеА является болезнь Рейтера или уретро-окуло-синовальный синдром, впервые описанный Бенджамином Броди, а затем Гансом Рейтером, под именем которого синдром и вошел в медицину. Болезнь Рейтера в настоящее время рассматривается как особая форма РеА и характеризуется классической триадой клинических симптомов: уретрит, конъюнктивит, артрит. При наличии кератодермии говорят о тетраде болезни Рейтера. Синдром Рейтера чаще всего начинается с симптомов поражения урогенитального тракта через 2-4 нед. после перенесенной инфекции или предполагаемого заражения хламидиями либо бактериями кишечной группы. При синдроме Рейтера триггерными инфекционными факторами чаще всего являются *Chlamydia trachomatis*, *Shigella flexneri* либо их сочетание.

Знание этиологических факторов развития РеА важно для ведения пациентов. Не менее значимы и клинико-лабораторные особенности данного заболевания для своевременного назначения адекватной терапии и определения раннего прогноза.

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей этиологии и клинического течения РеА.

Материалы и методы

В исследование включены все больные с РеА, впервые обратившиеся в поликлинику МГКБ им. Н.И.Пирогова г.Оренбурга за 3 года. Всего было 56 пациентов, из них 18 мужчин и 38 женщин. Средний возраст их составил 35±7,3 лет (от 18 до 53 лет). Общая характеристика больных представлена в таблице 1, из которой видно, что чаще в поликлинику обращались женщины. Заболевание преимущественно возникало в возрасте

Ответственный за ведение переписки -
Журавлева Мария Олеговна
460021, г.Оренбург, ул. Восточная 29/1, кв.68;
Тел.: 89033600498,
E-mail: M.O.Juravleva@yandex.ru

Таблица 1. Общая характеристика больных с реактивным артритом

	пол		Возраст в начале болезни, годы					Длительность заболевания, месяцы		
	м	ж	до 20	21-30	31-40	41-50	>50	до 6	6 - 12	> 12
Абс. число	18	38	5	14	13	19	5	26	7	23
%	32,1	67,9	8,93	25,0	23,21	33,93	8,93	46,43	12,5	41,07

Таблица 2. Показатели степени активности
и функциональной недостаточности пораженных суставов

Показатель	Абс. число	%
Степень активности:		
I	24	42,9
II	28	50,0
III	4	7,1
Степень ФНС: 0	-	-
I	3	5,3
II	52	92,9
III	1	1,8

до 50 лет. Отмечается смещение возраста развития РеА к 45 – 46 годам. Согласно клиническим рекомендациям института ревматологии РАМН [24] острое течение (менее 6 месяцев) заболевания наблюдалось у 26 чел. (46,4%), подострое (от 6 до 12 месяцев) – у 7 (12,5%), хроническое (более 12 месяцев) – у 23 (41%).

Всем было проведено физикальное, лабораторное, рентгенологическое и ультразвуковое обследование. Лабораторные методы включали в себя общий и биохимический анализ крови (общий белок и его фракции, трансаминазы, креатинин, С-реактивный белок, РФ, АЦЦП, сиаловые кислоты, мочевая кислота), иммунологическое (ИФА) и микробиологическое обследование. Диагноз РеА ставился на основании критериев, принятых на III Международном совещании по РеА в Берлине в 1996 г. У всех больных, взятых под наблюдение имелся асимметричный артрит периферических суставов, преимущественно нижних конечностей и лабораторно подтвержденная инфекция. Суставной синдром оценивался по количеству болезненных и припухших суставов, объему движений в них в градусах, выраженности болевого синдрома с использованием 10 см визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Степень активности заболевания определялась по общепринятой методике [31] и с помощью индекса Disease Activity Score – 28 (DAS-28). Функциональное состояние суставов оценивалось в зависимости от возможности выполнять свои профессиональные обязанности.

Для идентификации триггерных инфекций использовались иммунологический (выявление антител к антигенам микроорганизмов в сыворотке крови), молекулярно-биологический (ПЦР) и бактериологический методы. Исследование характера микрофлоры кишечника проводилось бактериологическим методом с определением видового состава и количества микроорганизмов в колониеобразующих единицах (КОЕ)/г испражнений. Результаты сравнивали с показателями здоровых людей, определенных приказом МЗ РФ №231 (ОСТ 91500.11.0004-2003).

При артросонографии (АСГ) использовали метод двумерного сканирования суставов в режиме реального времени с помощью линейных датчиков с частотой 7,5 и 12 МГц на аппарате марки Diasonik (США). Для визуализации коленных и голеностопных суставов использовались 4 продольных и 4 поперечных позиции, для лучезапястных – 2 продольные позиции на передней и задней поверхности суставов. Оценивали контуры костей, составляющих сустав, высоту суставного хряща, структуру периапартулярных образований — сумок, сухожилий и их влагалищ, наличие и количество выпота в полости сустава, толщину и характер изменений синовиальной оболочки. Для оценки структур суставов в норме АСГ была проведена у здоровых лиц (n=30).

Результаты и обсуждение

При первичном обследовании классическое течение с артритом, поражением глаз и урогенитального тракта отмечалось у 22 больных (39,29%). Абортивная форма РеА с быстро протекающими, незаметными для больных поражением глаз и урогенитального тракта была у 34 пациентов (60,71%). Такая стертая клиническая картина, бесспорно, затрудняет диагностику РеА в условиях поликлиники. Классическое же течение заболевания отмечалось при остром и подостром РеА, чаще у мужчин. За больными осуществлялось динамическое наблюдение в течение 5 лет, что позволило уточнить характер суставной патологии.

Преобладали больные с I – II степенью активности процесса (таблица №2) и II степенью функциональной недостаточности суставов. Нарушение функции суставов было обусловлено чаще всего периапартулярными поражениями, которые являлись причиной болевого синдрома и ограничения подвижности сустава.

Особенности суставного синдрома у обследованных больных отражены в таблице № 3.

Чаще всего имелись боли в суставах ног, главным образом, голеностопных и коленных.

Моноартрит встречался несколько чаще, чем поли-

Таблица 3. Особенности поражения суставов у больных с реактивным артритом

Показатель	Абс. количество	%
Распространенность поражения:		
Моноартрит	22	39,3
Олигоартрит	15	26,8
Полиартрит	19	33,9
Локализация:		
I палец стопы	18	32,1
Тазобедренные суставы	4	7,1
Коленные суставы	19	33,9
Голеностопные суставы	21	37,5
Плоснефаланговые суставы	8	14,3
Межфаланговые суставы стопы	8	14,3
Плечевые суставы	2	3,6
Лучезапястные суставы	11	19,6
Межфаланговые суставы кисти	14	25,0
Клинические проявления:		
Энтезопатии	55	98,2
Талалгии	16	28,6
Ассиметричность поражения	56	100,0
Пояснично-крестцовые боли	11	19,6
Боли в шейно-грудном отделе позвоночника	45	80,4
Рентгенологические признаки:		
Сакроилеит	3	5,4
Эрозивный артрит	4	7,1
Рыхлая пяточная шпора	6	10,7
Остеоартроза суставов	12	21,4
Остеохондроза позвоночника	53	94,6

Таблица 4. Характер уrogenитальной патологии

Характер поражения	Мужчины		женщины	
	Абс. число (n=18)	%	Абс. число (n=38)	%
уретрит	14	77,78	10	28,66
простатит	11	61,11		
баланопостит	6	33,33		
эпидидимит	2	11,11		
кольпит			19	50,0
аднексит			15	39,47
сальпингооофорит			12	31,58

Таблица 4. Характер уrogenитальной патологии

Этиологический фактор	Абс.число	%
Кишечная инфекция	7	12,5
Ассоциация кишечной и хламидийной инфекции	6	10,71
Хламидийная инфекция	11	19,64
Хламидийная и уреаплазменная инфекция	4	7,14
Хламидийная и микоплазменная инфекция	5	8,93
Микоплазменная и уреаплазменная инфекция	4	7,14
Уреаплазменная инфекция	6	10,71
Хламидийная, микоплазменная и уреаплазменная инфекция	13	23,23
Всего	56	100

Примечание: характеристика микроорганизмов приведена в тексте

артрит. У четверти больных поражались 3-4 сустава. У пациентов с моноартритом также более чем в половине случаев вовлекался в воспалительный процесс голеностопный сустав (59,1%), реже коленный (27,3%). В единичных случаях отмечались боли в лучезапястных и плечевых суставах. При моно- и олигоартритах у всех больных имело место припухание суставов и выраженное ограничение их подвижности. При полиартрите отмечалась припухлость нескольких суставов (чаще двух), а остальные были только болезненны.

Полиартрит чаще протекал с асимметричным поражением суставов нижних конечностей по типу «винтовой лестницы» и характерными экстраартикулярными

проявлениями. Кроме того, у 98,2% больных РеА были клинические признаки энтезита – воспалительные изменения в области прикрепления сухожилий (связок, суставной капсулы) к кости – чаще в виде болей в пятке (поражение ахиллова сухожилия и подошвенной фасции), плюсневых костях (поражение подошвенной фасции) и "сосискообразной" деформацией пальцев (дактилит). В 10,7% случаев имели место периоститы пяточных бугров («рыхлые» пяточные шпоры). Псевдоподагрические изменения сустава I пальца стопы в дебюте заболевания имелись у трети больных. Боли в лучезапястных и межфаланговых суставах кисти были у 12 человек и сочетались с поражением суставов нижних конечностей

(чаще коленным, реже голеностопным и тазобедренным). Артрит был ассиметричный, серонегативный, АЦЦП отрицательный, сочетался с уретритом и конъюнктивитом. Данная симптоматика не соответствовала критериям ревматоидного артрита. При лабораторном исследовании у 7 из них был обнаружен хламидиоз, у 5 – уреаплазмоз и микоплазмоз. За этими больными ведется динамическое наблюдение. На боли в позвоночнике жаловались все пациенты. Но клинические признаки сакроилеита отмечались у 11 человек (19,64%), рентгенологически только у 3 человек (5,4%) выявлен сакроилеит I-II стадии.

Число болезненных суставов в данной группе больных соответствовало $5,25 \pm 0,3$, число припухших суставов – $4,03 \pm 0,3$, болезненность по ВАШ в сантиметрах – $7,68 \pm 0,7$.

При рентгенологическом исследовании суставов изменения отсутствовали у 2/3 больных, у остальных отмечались признаки ОА тазобедренных (4 человека) и коленных суставов (8 человек), эрозивного артрита (4 человека), пяточная шпора (6 человек). I стадия ОА была у 6 больных, II – у 4, III – у 2. Рентгенологические признаки остеохондроза обнаружались у 53 человек (94,64%), что можно расценивать как сопутствующую патологию.

Снижение высоты суставного хряща при АСГ отмечалось у 94,6% обследованных, признаки синовита и периаартрита (тендинита) – у 87,5%, а изолированно признаки синовита были у 5,4%, а периаартрита – у 7,1%. Проявлением синовита считалось увеличение количества жидкости в передних отделах коленного сустава (*b. suprapatellaris* >20 мм), с утолщением и изменением структуры синовиальной оболочки (>2 мм), наличие кист Бейкера. Последние обнаруживались у 14,3% обследованных. В дополнение к периаартриту выявлялся лигаментит связки надколенника у 2 больных и лигаментит Ахиллова сухожилия – у 12 больных (21,4%), а также бурсит Ахиллова сухожилия – у 4 (7,1%) Отек хряща имел место у 10,7%. У 7 больных был выявлен субклинический синовит, который диагностировался только при АСГ. Также отмечалось уменьшение толщины хряща в суставах от 0,8 мм до 1,8 мм, по сравнению с контрольной группой, что можно объяснить как сопутствующим остеоартрозом, так и развитием дегенеративных изменений в хряще под влиянием синовита. Остеофитоз был обнаружен только у 5 человек. АСГ имеет большую информативность для выявления и уточнения воспалительных изменений в суставах и периартикулярных тканях у больных РеА, особенно в начале заболевания, когда рентгенологические изменения, как правило, отсутствуют.

У всех 56 больных (100%!) имелись признаки синовита, который в свою очередь был как изолированным, так и сочетался с периаартритом в виде бурсита или тендинита. В 28,6% случаев выявлены поражения Ахиллова сухожилия в виде лигаментита и бурсита. Отмечалось также уменьшение высоты хряща пораженных суставов, наличие кист Бейкера. Таким образом, можно сделать вывод, что для выявления воспалительных изменений синовиальной оболочки при клинически стертых формах течения РеА метод ультразвукового исследования суставов является достоверно ($p < 0,001$) более информативным по

сравнению с рентгенологическим исследованием, изменения при котором отмечались лишь в 17,86%.

У всех больных помимо изменений в суставах отмечалось поражение урогенитального тракта: у мужчин уретрит, простатит, баланопостит, а у женщин – кольпит, аднексит, уретрит, оофорит и миома матки, что отражено в таблице №4. Уретрит встречался как у мужчин, так и у женщин. Часто отмечалось сочетание различной патологии урогенитального тракта. Дизурия была у 41 больного РеА (73,21%). При этом цистит диагностирован у 7 из них (12,5%), пиелонефрит – у 18 (32,14%), мочекаменная болезнь – у 8 (14,29%).

Поражение глаз в анамнезе отмечали все пациенты. Острый конъюнктивит обнаружился у 22 человек (39,29%), увеит – у 10 (17,86%), ирит – у 9 (16,07%), иридоциклит – у 3 (5,35%), изменения на момент обследования отсутствовали – у 12 (21,43%).

Лихорадка, интоксикация в дебюте заболевания наблюдалась в 1/3 случаев.

Поражения кожи были в виде кератодермии подошв (33,9%), розовой папулезной сыпи (3,6%), дерматита (10,7%), узловатой эритемы (1,8%), ониходистрофии (26,7%).

Железодефицитная анемия легкой степени тяжести отмечалась у 21 пациента (37,5%).

У 7 больных РеА протекал на фоне фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани, у 23 – на фоне артериальной гипертензии, у 21 – на фоне патологии щитовидной железы, из них у 17 – был гипотиреоз, у 4 – аутоиммунный тиреоидит с эутиреозом. Сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта распределялись следующим образом: хронический гастродуоденит у 19 больных (33,93%), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки у 13 (23,21%), хронический холецистит у 19 (33,93%), хронический панкреатит у 7 (12,5%). Поражение мочевыделительной системы отмечалось у 57,14%. Среди сопутствующей патологии были также ожирение (4 человека), варикозная болезнь вен нижних конечностей, хронические фарингит, тонзиллит, синусит (по 2 человека).

Жалобы на колющие боли в сердце и нарушения ритма отмечали только 4 человека. На ЭКГ существенных изменений не выявлено. В порядке убывания по частоте обнаруживались: блокада правой ножки пучка Гиса, гипертрофия левого желудочка, синусовая брадикардия, единичные предсердные экстрасистолы. При ЭхоКС пролапс митрального клапана имелся у 5 человек, дополнительные хорды – у 2. Данные изменения можно рассматривать, скорее как проявления сопутствующей патологии, а не как следствие РеА.

Урогенный РеА был у 49 человек, постэнтероколитический – у 7. Обнаружен широкий круг возбудителей, ассоциированных с РеА. Структура выявленных у данных больных этиологических факторов отражена в таблице №5.

Из таблицы следует, что кишечная инфекция изолированно была причиной РеА в 12,5%, а еще у 10,7% она сочеталась с хламидийной.

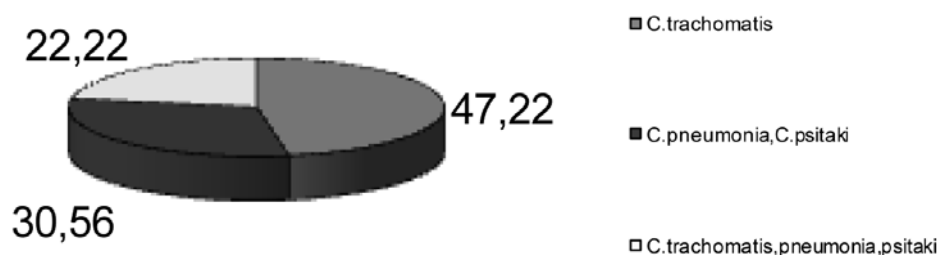


Рис. 1. Разновидности хламидий

Хламидии были единственным выявленным инфекционным фактором развития РеА почти у 20% больных, а еще в 50% случаев имелось сочетание их с микоплазменной, уреоплазменной и кишечной инфекциями. В различных сочетаниях в 37,5% встречались уреоплазмы (*Ureoplasma urealiticum*), в 39,3% - микоплазмы (*Mycoplasma hominis*). У 32 пациентов (57,1%) триггерными факторами развития РеА явилась смешанная инфекция.

Кроме того методом иммуноферментного анализа антитела к цитомегаловирусу были выявлены у 2 больных РеА, к вирусу простого герпеса – у 1, гепатиту С – у 2, гепатиту В – у 1, ВИЧ – у 1. Однако данные инфекции не были изолированными, а сочетались с уреоплазмозом и хламидиозом.

Таким образом, хламидии выявлены у 70% больных и роль их в развитии РеА никем не оспаривается. Однако, по-видимому, нельзя полностью исключить и такие этиологические факторы, как уреоплазмы и микоплазмы, которые некоторыми авторами не признаются как триггерные агенты для РеА. Каждый из них в различных комбинациях имел место в 37 – 39% случаев. Среди различных типов хламидий этиологическим фактором РеА считается *Chlamidia trachomatis*. Однако в нашем исследовании выявлены и другие хламидии: *Chlamidia trachomatis* была у 17 человек (47,22%), *Chlamidia pneumonia* и *Chlamidia psitaki* – у 11 (30,56%), сочетание всех трех типов – у 8 (22,22%), рисунок 1, что совпадает с данными Gérard HC et al., 2009 и Carter JD et al., 2009.

В момент острых кишечных инфекций при бактериологическом исследовании у 2 пациентов были обнаружены *Shigella Flexneri*. Затем через 3-4 недели у них развивался РеА.

При бактериологическом анализе, проведенном в поликлинике у больных РеА, были выявлены *Yersinia enterocolitica* – у 1 человека, *Escherichia Coli* – у 2, *Klebsiella pneumoniae* – у 2.

У 80,35% больных с урогенным РеА при первичном обращении в поликлинику был выявлен дисбиоз кишечника. У них в составе кишечного микробиоценоза снижалось количество типичных представителей, таких как бифидобактерии, лактопозитивных негемолитических кишечных палочек, лактобактерий (в порядке значимости). Повышалось количество условно-патогенных микроорганизмов: энтеробактерий, коагулазоположительного стафилококка и грибов рода *Candida*. У 23,1% больных урогенным РеА было обнаружено повышение *Klebsiella*

pneumonie в среднем до $2,15 \pm 0,15$ КОЕ/г, а у 11,5% - лактозонегативных эшерихий.

Несмотря на частое обнаружение повышенных титров иммуноглобулинов к хламидиям (69,6 %) при микроскопии мазков из уретры и цервикального канала, хламидии обнаружены лишь у 14,3% больных, что вполне объяснимо. В период обращения в поликлинику и обследования уже могла произойти элиминация возбудителя из первичного очага инфекции. Однако даже при остром РеА отмечались иммуноглобулины класса G к инфекционному агенту, что может свидетельствовать о хронизации процесса.

Выводы

Таким образом, в нашей группе больных преобладал урогенный РеА (87,5%). Среди возбудителей на первый план вышли хламидии, а также сочетание их с другими инфекциями, в том числе и кишечными. Несмотря на преобладание хламидиоза, тот факт что, РеА с типичной клинической картиной был вызван уреаплазменной и микоплазменной инфекциями, требует дальнейшего обсуждения роли этих микроорганизмов в развитии артрита.

В поликлинику чаще обращались женщины молодого и среднего возраста. У мужчин клиника хламидиоза протекает остро и они, как правило, лечатся в кожно-венерологическом диспансере. Адекватное лечение урогенитального хламидиоза, по-видимому, является профилактикой развития РеА. Почти в двух третях случаев отмечается abortивное течение заболевания с клинически стертой картиной поражения глаз и урогенитального тракта, что затрудняет диагностику РеА в амбулаторных условиях. Преобладает I-II степень активности процесса. Чаще отмечаются моноартриты с преимущественным поражением суставов нижних конечностей.

Для выявления воспалительных изменений синовиальной оболочки и периартикулярных поражений при клинически стертых формах течения РеА метод ультразвукового исследования суставов является достоверно более информативным по сравнению с рентгенологическим исследованием. Артросонография отличается простотой проведения процедуры, неинвазивностью, доступностью и при этом высокой информативностью, не требует дополнительной подготовки и является приоритетной в амбулаторных условиях.

При назначении адекватной терапии необходимо учитывать не только этиологические факторы развития РеА. Наличие инфекционного агента, безусловно, тре-

бует назначения антибиотиков, соответствующих данной инфекции. На первом месте по частоте их применения стоят препараты тетрациклинового ряда и макролиды. Тот факт, что у всех больных РеА выявлены клини-

ческие или субклинические признаки синовита, в развитии которого принимают участие провоспалительные цитокины, требует проведения активной противовоспалительной терапии. ■

Литература:

1. Фоломеева О. М., Галушко Е. А., Эрдес Ш. Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008; 4: 4-14
2. Насонов Е.Л., Баранов А.А. с соавт. Состояние специализированной ревматологической помощи взрослым и детям в Российской Федерации. Проект Федеральной целевой программы «Ревматические болезни 2008-2012 гг.». Научно-практическая ревматология. 2007; 2: 4-7
3. Cassidy J. T., Petty R. E. Textbook of Pediatric Rheumatology. Toronto, W. B. Saunders Company. 2002. 819 p.
4. Агабабова Э. Р. Реактивные артриты и синдром Рейтера. Ревматические болезни под ред. В. А. Насоновой, Н. В. Бунчук. М.: Медицина, 1997. С. 324-331.
5. Агабабова Э. Р., Бунчук Н. В., Шубин С. В. и др. Критерии урогенных и энтерогенных реактивных артритов (проект) Научно-практическая ревматология. 2003; 3: 82-3.
6. Sokka T. Reactive Arthritis. Clinical Guidance from ACP, 2004.
7. Toivanen A., Toivanen P. Reactive arthritis// Isr Med Assoc J. 2001; Sep.; V. 3: 681-685.
8. Hannu T, Inman R, Granfors K, Leirisalo-Repo M. Reactive arthritis or post-infectious arthritis? Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006 Jun;20(3):419-33.
9. Kwiatkowska B, Filipowicz-Sosnowska A. Reactive arthritis. Pol Arch Med Wewn. 2009 Jan-Feb;119(1-2):60-5.
10. Carter JD, Hudson AP. Reactive arthritis: clinical aspects and medical management. Rheum Dis Clin North Am. 2009 Feb;35(1):21-44.
11. Petersel DL, Sigal LH. Reactive arthritis. Infect Dis Clin North Am. 2005 Dec;19(4):863-83.
12. Lacoste MG, Cargnelutti DE, Tamashiro H, Di Genaro MS. Study of predominant bacterial antigens triggering antibody response in Salmonella reactive arthritis: apropos of a case. Jpn J Infect Dis. 2007 Jul;60(4):220-4.
13. Алексеева Е. И., Жолобова Е. С. Реактивные артриты у детей. Вопросы современной педиатрии. 2003; 2(1): 51-56.
14. Чистякова Е. Г., Жолобова Е. С. Роль хламидийной инфекции в развитии артритов у детей. Педиатрия. 2003; Приложение 3: 30-34.
15. Gйrard HC, Whittum-Hudson JA, Carter JD, Hudson AP. Molecular biology of infectious agents in chronic arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2009 Feb;35(1):1-19.
16. Carter JD, Gйrard HC, Espinoza LR, Ricca LR, Valeriano J, Snelgrove J, Oszust C, Vasey FB, Hudson AP. Chlamydiae as etiologic agents in chronic undifferentiated spondylarthritis. Arthritis Rheum. 2009 May;60(5):1311-6.
17. Rohekar S, Pope J. Epidemiologic approaches to infection and immunity: the case of reactive arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2009 Jul;21(4):386-90.
18. Ducroix-Roubertou S, Genet C, Rogez JP, Weinbreck P, Denes E. Reactive arthritis due to Clostridium difficile. Med Mal Infect. 2005 Jul-Aug;35(7-8):419-21.
19. Butrimiene I, Ranceva J, Griskevicius A. Potential triggering infections of reactive arthritis. Scand J Rheumatol. 2006 Nov-Dec;35(6):459-62.
20. Birnbaum J, Bartlett JG, Gelber AC. Clostridium difficile: an under-recognized cause of reactive arthritis? Clin Rheumatol. 2008 Feb;27(2):253-5.
21. Агабабова Э. Р. Некоторые неясные и нерешенные вопросы серонегативных спондилоартропатий. Научно-практическая ревматология. 2001; 4: 10-7.
22. Yu D., Kuipers J. G. Role of bacteria and HLA-B27 in the pathogenesis of reactive arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2003; V. 29: 21-36.
23. Cragnolini JJ, Garcha-Medel N, de Castro JA. Endogenous processing and presentation of T-cell epitopes from Chlamydia trachomatis with relevance in HLA-B27-associated reactive arthritis. Mol Cell Proteomics. 2009 Aug;8(8):1850-9. Epub 2009 May 13.
24. Клинические рекомендации. Ревматология/ Под ред. Насонова Е.Л. - М., 2008.-288с.
25. Leirisalo-Repo M. Reactive arthritis. Scand J Rheumatol.- 2005 Jul-Aug;34(4):251-9.
26. Hannu T, Mattila L, Siitonen A, Leirisalo-Repo M. Reactive arthritis attributable to Shigella infection: a clinical and epidemiological nationwide study. Ann Rheum Dis. 2005 Apr;64(4):594-8.
27. Kohnke SJ. Reactive arthritis. A clinical approach. Orthop Nurs. 2004 Jul-Aug;23(4):274-80.
28. Wakefield R.I., Conaghan P.G., Jarrett S. et al. Noninvasive techniques for assessing skeletal changes in inflammatory arthritis: imaging technique. Curr. Opin. Rheumatol., 2004, 16 (4), 435-442.
29. Kingsly G., Sieper J. Third International Workshop on Reactive Arthritis: an overview. Ann. Rheum. Dis. 1996; V. 55: 564-570.
30. Schumacher H. R. Chlamidial arthritis Pros Meet Eur Soc Chlam Res Helsinki Finland, 2002.
31. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология. Руков. для врачей. М., Медицина, 1989, 592 с.

Сравнительная характеристика системной воспалительной реакции при анкилозирующем спондилите и ревматоидном артрите

Иванов, Д.В., д.м.н. Гусев Е.Ю., проф. д.м.н. Соколова Л.А., к.б.н. Журавлёва Ю.А., Плеханова Н.О., кафедра скорой медицинской помощи Уральской государственной медицинской академии, Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург

The comparative analysis of systemic inflammatory reaction in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis

Ivanov D.V., Gusev E.U., Sokolova L.A., Guravleva U.A., Plekhanova N.O.

Резюме

Ревматоидный артрит (РА) и анкилозирующий спондилит (АС) являются тяжёлыми воспалительными заболеваниями суставов. Показано, что патогенез аутоиммунных заболеваний можно рассматривать с точки зрения типового патологического процесса хронического системного воспаления, ведущую роль в котором играет системная воспалительная реакция (СВР). Патогенетическое значение СВР при РА в настоящее время очевидна. При АС роль СВР расшифрована в меньшей степени, что определяет целесообразность сравнительного анализа проявлений отдельных критериев системного воспаления при этих нозологиях. Цель исследования – сравнить выраженность СВР при АС и РА, используя интегральные показатели. Материалы и методы: Обследовано 25 больных АС и 26 больных РА. Контрольная группа – 50 здоровых доноров. В плазме крови определялись показатели: С-реактивного белка (CRP), интерлейкина (IL)-6, IL-8, IL-10, фактора некроза опухоли- α (TNF α), тропонина I, миоглобина методом иммунохемилюминесценции. Рассчитывался интегральный показатель СВР – коэффициент реактивности (КР).

Результаты и обсуждение: У больных АС и РА выявлено достоверное увеличение содержания CRP, IL-6, TNF α , IL-8, IL-10, миоглобина относительно лиц контрольной группы. При сравнении показателей СВР в группах РА и АС получены достоверные различия только по уровню IL-6, содержание которого выше в группе РА. В исследуемых группах не найдено достоверных различий по значению и частоте повышения КР. У больных РА и АС СВР проявляется в виде острофазного ответа и гиперцитокинемии. Признаки системной альтерации регистрируются в отдельных случаях. Таким образом, по выраженности СВР и вероятности проявления системной альтерации РА и АС можно отнести к одному классу аутоиммунных заболеваний.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, системное воспаление.

Summary

Rheumatoid Arthritis (RA) and ankylosing spondylitis (AS) are chronic inflammatory joint diseases. It was shown, that autoimmune diseases pathogenesis can be considered as typical pathological process chronic systemic inflammation, where systemic inflammatory reaction (SIR) plays the main role. The SIR pathological importance in RA is obvious. SIR in AS is less observed. It determines the expediency of systemic inflammation markers comparative analysis in this diseases. The research objective is to compare SIR expressiveness in AS and RA using integral characteristics. 25 AS patients and 26 RA patients were examined. The control group included 50 healthy donors. Such SIR markers were measured in blood plasma using immunochemiluminescence method: C-reactive protein (CRP), interleukine (IL)-6, IL-8, IL-10, tumor necrosis factor (TNF) α , myoglobin, troponin I. The integral SIR characteristic reactivity coefficient (RC) was calculated. The significant elevation of CRP, IL-6, IL-8, TNF α , myoglobin levels was detected in RA and AS groups. The significant IL-6 level elevation was detected in RA group by comparison RA and AS groups. In investigated groups were not found significant distinctions in RC values and elevation frequency. In AS and RA patients SIR is shown in form of acute phase response and hypercytokinemia. The systemic alteration signs are detected only in certain cases. On SIR expressiveness and systemic alteration probability RA and AS can be carried to one autoimmune diseases type.

Keywords: ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis, systemic inflammation

Введение

Ревматоидный артрит (РА) и анкилозирующий спондилит (АС) являются наиболее часто встречающимися и социально значимыми воспалительными заболеваниями суставов, которые, существенно ограничивают социальную активность больных, имеют прогрессирующее течение и приводят к инвалидности [1]. Несмотря на успехи в изучении механизмов развития как РА, так и АС, существующая патогенетическая терапия не всегда позволяет достигнуть ремиссии заболевания [1, 2].

В настоящее время показано, что патогенез аутоиммунных заболеваний можно рассматривать с точки зрения типового патологического процесса хронического системного воспаления, ведущую роль в котором играет системная воспалительная реакция (СВР), характеризующаяся нарастающей цитокинемией вследствие внутрисосудистой активации нейтрофилов и системы комплемента, тотального включения в цитокиногенез сосудистых макрофагов и эндотелиоцитов посткапиллярных венул, коагулопатией по типу ДВС-синдрома, оксидантным стрессом, генерализованной активацией и дегрануляцией тучных клеток [3]. Данные процессы в совокупности определяют вторичную системную альтерацию [4, 5]. Несмотря на значительное количество лабораторных параметров СВР, которые характеризуются вариабельностью концентрации в сыворотке крови, непостоянным синтезом, сложной системной взаимодействий друг с другом, оценка СВР в целом затруднена [6]. Для решения этой проблемы институтом иммунологии и физиологии УрО РАН предложен интегральный показатель - коэффициент реактивности (КР), позволяющий произвести комплексную оценку СВР [6, 7]. Патогенетическое значение СВР при РА, как системном аутоиммунном заболевании соединительной ткани, в настоящее время очевидна [8]. Между тем, при АС патогенетическая роль СВР расшифрована в гораздо меньшей степени, что определяет целесообразность сравнительного анализа проявлений отдельных критериев системного воспаления при этих двух нозологиях.

Цель исследования – сравнить выраженность системной воспалительной реакции при АС и РА с использованием интегральных показателей (КР).

Материалы и методы

Обследовано 25 больных АС (20 мужчин, 5 женщин) и 26 больных (11 мужчин, 15 женщин) РА, находившихся на лечении в ревматологических отделениях ЦГКБ №6 и ЦГКБ № 40 в 2008-2009 году. Диагноз РА ставился на основании диагностических критериев Американской коллегии Ревматологов (1987 г.), анкилозирующего спондилита – на основании модифицированных Нью-

Йоркских критериев (1984 г.). Медиана возраста больных АС составила 44; 36÷52 года, больных РА – 48; 38÷59 лет.

В контрольную группу вошли 50 практически здоровых доноров станции переливания крови «Сангвис» г. Екатеринбург (мужчин 26, женщин 24; медиана возраста 40; 37÷49 лет).

В плазме крови определялись уровни показателей: С-реактивного белка (CRP), цитокинов: интерлейкина (IL) -6, IL-8, IL-10, фактора некроза опухоли- α (TNF α), а также плазменных маркеров тканевого повреждения (миокардспецифичного тропонина I, миоглобина) методом иммунохемолуминесценции на автоматическом анализаторе Immulite с использованием реактивов фирмы DPS. Рассчитывался интегральный показатель СВР - коэффициент реактивности (КР), представляющий собой шкалу от 0 до 16 баллов, определяемый по уровню 5 показателей - IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , CRP. Наличие системной воспалительной реакции устанавливалось при – КР $\geq$ 2, а наличие системной альтерации – при уровне тропонина I более 0,2 пг/мл и/или концентрации миоглобина выше 60 нг/мл [3].

Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 6.0. Данные представлены в виде медианы и 25 и 75 центелей. Достоверность различий оценивалась по критерию Манна – Уитни и χ^2 . Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При оценке уровней параметров СВР и маркеров тканевого повреждения у больных как АС, так и РА выявлено достоверное увеличение содержания CRP, IL-6, TNF α , IL-8, миоглобина относительно лиц контрольной группы (см. таб. 1). Таким образом, воспалительная реакция при АС и РА характеризуется острофазным ответом, повышением содержания в сыворотке провоспалительных цитокинов. У одного больного АС выявлено наличие системной альтерации (уровень миоглобина - 62,5 нг/мл, критерий наличия системной альтерации – более 60 нг/мл). Важно отметить, что уровень противовоспалительного цитокина IL-10 был во всех случаях в пределах нормы (ниже нижнего уровня чувствительности прибора) в группе больных РА, а в группе АС значение концентрации IL-10 повышено только у одного больного (19,4 пг/мл, предельно допустимая концентрация – 5 нг/мл) (см. таб. 2).

При сравнении частных показателей системной воспалительной реактивности в группах больных РА и АС получены достоверные различия только по уровню IL-6, содержание которого было выше в группе РА (см. таб. 1), но не по другим параметрам, включая КР.

Так как синтез отдельных маркеров варьируется в широких пределах, важным является также анализ частоты повышения уровней показателей в исследуемых группах выше значений, соответствующих критериям СВР (для цитокинов и CRP) и системной альтерации (для тропонина и миоглобина). Превышение предельно допустимых значений показателей IL-6 встретилось в два раза чаще при РА, в то время как повышение уровня TNF α имело место в полтора раза чаще у больных АС (см. таб 2).

Ответственный за ведение переписки -
Иванов Д.В.

620092 Екатеринбург Высоцкого 22-90
e-mail: stygminum@yandex.ru

Таблица 1. Сравнение сывороточных уровней показателей воспалительной реактивности у больных АС, РА и лиц контрольной группы

Показатель	Исследуемая группа	Me, 25 и 75 процентиля	min	max	p
С-РР (мг/дл)	АС	0,87; 0,61÷2,1	0,06	7,25	p ₁ =0,0000000004 p ₂ =0,000000005 p ₃ =0,2337
	РА	1,93; 0,89÷2,65	0,11	5,84	
	контроль	0,175; 0,1÷0,29	0,01	0,96	
IL-6 (пг/мл)	АС	2,4; 2÷6,2	2	23,4	p ₁ =0,001 p ₂ =0,00000000004 p ₃ =0,0003
	РА	11,95; 3,6÷24,9	2	82,5	
	контроль	2; 2÷2	2	4,6	
IL-8 (пг/мл)	АС	5,4; 5÷7,1	2	88,5	p ₁ =0,02 p ₂ =0,000794 p ₃ =0,1254
	РА	7,15; 5÷16,2	2	232	
	контроль	5; 5÷5,1	5	12	
TNFα (пг/мл)	АС	10,3; 8,1÷12,7	5,4	61,1	p ₁ =6,07×10 ⁻¹⁷ p ₂ =0,000758 p ₃ =0,1207
	РА	6,35; 8,1÷12,7	4	18,9	
	контроль	4; 4÷4,2	4	9,7	
Миоглобин (нг/мл)	АС	14,8; 11,8÷37,1	6,8	62,4	p ₁ =0,0256 p ₂ =0,0046117 p ₃ =0,9478
	РА	17; 14÷20,6	8,5	43,4	
	контроль	13; 10,7÷15,2	7,3	27,7	
Коэффициент реактивности (балл)	АС	1; 1÷3	0	7	p ₁ =0,00000000001 p ₂ =0,00000000004 p ₃ =0,13
	РА	4; 2÷5	0	8	
	контроль	0; 0÷0	0	1	

p₁ – Достоверность различий между значениями показателей пациентов АС и у лиц контрольной группы,

p₂ – Достоверность различий между значениями показателей пациентов РА и у лиц контрольной группы,

p₃ – Достоверность различий между значениями показателей пациентов АС и РА

Таблица 2. Частота превышения критериев СВР и системной альтерации в группах больных

Показатель	ПДЗ	Частота повышения в группе АС	Частота повышения в группе РА	p
CRP	До 1 мг/дл	48% (12/25)	72% (18/26)	0,0833
IL-6	До 5 пг/мл	32% (8/25)	65% (17/26)	0,0171
IL-8	До 10 пг/мл	20% (5/25)	35% (9/26)	0,2423
TNFα	До 8 пг/мл	76% (19/25)	46% (12/26)	0,0291
IL-10	До 5 пг/мл	4% (1/25)	0% (0/26)	0,2940
Миоглобин	ПДЗ ≤25 нг/мл	28% (7/25)	15% (4/26)	0,2735
	>60 нг/мл ¹	4% (1/25)	0% (0/26)	0,3030
Тропонин	До 0,2 нг/мл	0% (0/25)	8% (2/26)	0,1571
КР	До 1 балла	56% (14/25)	77% (20/26)	0,1131

Примечание. 1 – критерий системной альтерации

При интегральной оценке выраженности СВР в группе больных АС медиана значений коэффициента реактивности составила 1; 1÷3 балл. Значения данного параметра колебались от 0 до 7 баллов (см. таб. 1). Частота повышения КР выше 1 балла составила 56% (см. таб. 2). При РА медиана значений КР составила 4; 2÷5. Значения КР колебались в пределах от 0 до 8 баллов (см. таб. 1). Частота повышения данного показателя более 1 балла составила 77% (см. таб. 2). В исследуемых группах не было найдено достоверных различий ни по значению, ни

по частоте повышения КР (см. таб. 1 и 2), что говорит о сопоставимости выраженности системной воспалительной реакции при РА и АС.

Выводы

Результаты проведенного исследования показали, что интегральный показатель СВР – КР – является более объективным критерием оценки выраженности СВР, чем отдельные ее маркеры, значения которых варьируют в широких пределах. У больных РА и АС системная

воспалительная реакция проявляется в виде острофазного ответа и гиперцитокинемии. Признаки системной альтерации (тропонин > 0,2 нг/мл или миоглобин > 60 нг/мл) у пациентов обеих нозологий регистрируются только в отдельных случаях: АС – один случай (2%); РА – два случая (8%) Цитокинемия при РА характеризуется более высокими значениями уровня IL-6, в то время как при АС чаще встречается повышение уров-

ня TNF α . При этом отсутствие статистически значимых отличий по отдельным показателям СВР и интегральному КР между группами РА и АС позволяет говорить о сопоставимости выраженности СВР при этих заболеваниях. Таким образом, в целом, по выраженности СВР и вероятности проявления системной альтерации РА и АС можно отнести к одному классу аутоиммунных заболеваний. ■

Литература:

1. Kim H.R., Kim H.Y., Lee S.H. Elevated serum levels of soluble receptor activator of nuclear factors-B ligand (sRANKL) and reduced bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis (AS). *Rheumatology* 2006; (45): 1197–1200.
2. Яременко О.Б. Ревматоидный артрит. Современное состояние вопроса. *Здоровье Украины* 2002; (2): 22–8.
3. Гусев Е.Ю., Осипенко А.В. Иммунология системного воспаления. *Иммунология Урала* 2001; (1): 4–8.
4. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. Системное воспаление с позиции типового патологического процесса. *Цитокины и воспаление* 2007; 6 (4): 9–21
5. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Журавлева Ю.А. Соломатина Л.В. Хроническое системное воспаление, как типовой патологический процесс. *Цитокины и воспаление* 2008; 7 (4): 3–10.
6. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Зотова Н.В. Методология изучения системного воспаления. *Цитокины и воспаление* 2008; 7 (1): 15–23.
7. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н. Системное воспаление. Миф или реальность? *Вестник российской академии наук.* – 2004. – Том 7. №3. – С. 219–227.
8. Журавлева Ю.А. Механизмы развития хронического варианта системного воспаления на примере ревматоидного артрита. [Дис... канд. биол. наук.]. Екатеринбург: 2008.; 1–134 .

Патогенетические механизмы регуляции тригеминальной ноцицептивной системы при мигрени

Шестаков В.В., д.м.н., профессор кафедры неврологии ФПК и ППС Пермской государственной медицинской академии, г. Пермь

Старикова Н.Л., к.м.н., доцент кафедры неврологии ФПК и ППС Пермской государственной медицинской академии, г. Пермь

Pathogenetic mechanisms regulating trigeminal nociceptive system in migraine

Shestakov V.V., Starikova N.L.

Резюме

Исследованы тригеминальные соматосенсорные вызванные потенциалы (ТССВП), уровни тиреотропного гормона (ТТГ) и показатели качества жизни (КЖ) у 123 пациентов, страдающих мигренью, и 10 здоровых лиц соответствующего возраста. Выявлено увеличение латентности N1, P1 и N2 и нарастание асимметрий латентности P1 и амплитуды N1P1 ТССВП по сравнению с контрольной группой. Более низкие уровни ТТГ у больных мигренью ассоциировались с более выраженной асимметрией показателей ТССВП и более низким качеством жизни, что может свидетельствовать о возможном участии гормональной оси гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа в модуляции тригеминальной системы при мигрени.

Ключевые слова: мигрень, тригеминальные соматосенсорные вызванные потенциалы, тиреотропный гормон, качество жизни

Summary

Trigeminal somatosensory evoked potentials (TSEPs), thyroid-stimulating hormone (TSH) and quality of life (QoL) were studied in 123 migraine patients and 10 healthy subjects. Latency of P1 as well as asymmetries of P1 latency and N1P1 amplitude were enlarged in migraine patients. Lower levels of TSH in migraine patients correlated with more pronounced asymmetries in TSEPs and poor QoL. Conclusion: TSH levels may play role in modulation of trigeminal system in migraine.

Key words: migraine, trigeminal somatosensory evoked potentials, thyroid-stimulating hormone, quality of life

Введение

Мигрень принадлежит к числу заболеваний, несомненно ухудшающих качество жизни (КЖ) [8]. Всемирная организация здравоохранения включила тяжелую мигрень в число четырех заболеваний с наиболее неблагоприятным влиянием на жизнь пациентов [9]. Считается, что в основе развития заболевания лежит системная дисфункция нормальной обработки сенсорных сигналов в системе тройничного нерва и его центральных проекций [6]. Поиски нейрофизиологических маркеров мигрени до настоящего времени

не увенчались успехом; считаются доказанными лишь недостаточность габитуации вызванных потенциалов и уменьшение энергетического резерва мозга по данным МР-спектроскопии [5]. Сообщается, что сенситизация центральных тригеминальных ноцицепторов при мигрени возникает во время атаки и может сохраняться в межприступном периоде [1]. Исследование вызванных потенциалов различных модальностей при мигрени и других первичных головных болях продолжается; в частности, выявлено удлинение латентностей N1, P1, N2, преимущественно на стороне боли, при кластерной цефалгии [11]. Вместе с тем имеются свидетельства влияния функциональной активности гормональной оси гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа на клиническое течение мигрени. Уровни тиреотропного гормона у страдающих мигренью оказываются ниже, чем у обследованных без жалоб на головные боли [7]; выявлена корреляция развития хронической мигрени с гипотиреозом [3]; обнаруже-

Ответственный за ведение переписки -
Старикова Наталья Леонидовна.

614007, г. Пермь, ул. Островского 51-45.

Тел. +79028330546,

E-mail: nlsta@mail.ru

но снижение выработки тиреотропного гормона после введения тиреотропин-рилизинг-фактора у больных хронической мигренью с лекарственным злоупотреблением [10]. Однако остается не изученным возможное влияние оси гипофиз-щитовидная железа на систему тройничного нерва, клинические особенности заболевания и качество жизни пациентов.

Цель: изучить состояние гормональной оси гипофиз-щитовидная железа и ее влияние на тригеминальную систему и качество жизни при мигрени.

Материал и методы

Обследованы 123 пациента специализированного Центра головной боли (116 женщин, 7 мужчин), страдающих мигренью, в возрасте от 16 до 57 лет (средний возраст 38,08 года). Критерии включения: возраст от 16 до 57 лет, диагноз мигрени, установленный в соответствии с Классификацией Международного общества головной боли, отсутствие хронической соматической патологии, письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие очаговой неврологической симптоматики, сочетание мигрени с другими видами головной боли (кроме злоупотребляющей), невралгия и невропатия тройничного нерва, заболевания щитовидной железы, тяжелые хронические соматические заболевания, тяжелая черепно-мозговая травма в анамнезе, прием препаратов, влияющих на показатели тиреоидного статуса. Исследование тиреоидного статуса и тригеминальной системы проводилось до начала курса превентивной терапии мигрени. Контрольную группу составили 10 здоровых лиц соответствующего возраста. Интенсивность боли оценивалась по 100-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Использовались опросник MIDAS (Опросник Оценки Нарушений Жизнедеятельности при Мигрени), опросник Спилбергера в модификации Ю.Л.Ханина для оценки личностной и реактивной тревожности, опросник депрессии Бека, модифицированный Гетеборгский опросник качества жизни (GQI), мигрень-специфический опросник качества жизни QVM (Qualite`de Vie et Migraine), опросник управления болью Вандербильта. Эффективность терапии болевых приступов оценивалась по опроснику Migraine-ACT (Assessment Current Treatment). Тиреотропный гормон (ТТГ), тироксин (Т4), трийодтиронин (Т3) исследованы методом иммунохемилюминесцентного анализа; тригеминальные соматосенсорные вызванные потенциалы (ТССВП) с помощью диагностического комплекса Nicolett Viking Quest. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.

Результаты и обсуждение

У больных мигренью выявлено статистически значимое увеличение латентностей ТССВП по сравнению с контрольной группой. Так, латентность N1 в группе мигрени и у здоровых составила соот-

ветственно $15,68 \pm 3,87$ и $13,44 \pm 2,35$ мсек ($p=0,036$), латентность P1 – $20,89 \pm 3,96$ и $18,07 \pm 2,00$ мсек ($p=0,009$), латентность N2 – $26,56 \pm 4,24$ и $23,61 \pm 2,51$ мсек ($p=0,012$). Показатели латентности P1 и амплитуды N1P1 у пациентов отличались большей асимметрией по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц; различия оказались статистически значимыми ($p=0,005-0,016$). Достоверных различий показателей тиреоидного статуса в группе обследованных и в контрольной группе не обнаружено. Уровень ТТГ в группе пациентов составил в среднем $2,22 \pm 1,61$ мкМЕ/мл, а у здоровых лиц $1,81 \pm 0,83$ мкМЕ/мл ($p=0,408$). При проведении корреляционного анализа получены следующие результаты. Концентрация ТТГ в сыворотке крови пациентов с мигренью достоверно коррелировала с длительностью цефалгических атак ($R=-0,344$; $p=0,014$). В группе пациентов с уровнем ТТГ ниже 2,0 мкМЕ/мл средняя длительность приступов оказалась достоверно больше, чем у пациентов с более высокими концентрациями ТТГ (соответственно $53,14 \pm 27,52$ часа и $37,34 \pm 27,29$ часа, $p=0,047$). Выявлена корреляция уровня ТТГ с показателем эффективности лечения болевых приступов по опроснику Migraine-ACT ($R=0,365$; $p=0,014$); в группе пациентов с более низкими значениями ТТГ среднее количество баллов по опроснику оказалось достоверно ниже, чем в группе с ТТГ выше 2,0 мкМЕ/мл (соответственно $1,20 \pm 1,32$ балла и $2,26 \pm 1,36$ балла; $p=0,012$). Обнаружена достоверная прямая корреляция показателя КЖ по общему Гетеборгскому опроснику с уровнем ТТГ ($R=0,355$; $p=0,033$), а также зависимость функционального ($p=0,046$) и социального ($p=0,017$) индексов мигрень-специфического опросника качества жизни QVM от концентрации тиреотропного гормона. Кроме того, выявлена корреляция показателей тригеминальных соматосенсорных вызванных потенциалов с уровнями ТТГ: при более низких уровнях ТТГ отмечена достоверно большая асимметрия латентностей P1 ($p=0,031$) и N2 ($p=0,048$).

Выводы

Данные о механизмах влияния тиреотропного гормона и гормонов щитовидной железы на функции проводящих систем головного мозга и, в том числе, на тригеминальную систему в литературе отсутствуют. Имеются лишь единичные сообщения о трехкратном повышении риска болезни Альцгеймера при снижении уровня ТТГ и о более выраженной атрофии гиппокампа и амигдалы на МРТ при повышении уровня Т4, а также о снижении вариабельности ритма сердца как проявлении вегетативной дисфункции при субклиническом гипертиреозе [4,12]. Несколько более изученными представляются изменения проводящей системы сердца при сниженных показателях ТТГ. Сообщается о модуляции функций медленных калиевых каналов тиреотропин-рилизинг-фактором, укорочении времени желудочковой проводимости и развитии предсердных и желудочковых экстрасистол у па-

циентов с низкими уровнями ТТГ [12], а также о повышении риска фибрилляции предсердий при субклиническом гипертиреозе [2,4]. Можно предположить универсальный характер влияния тиреоидной системы на проводящие структуры, не ограничивающий-

ся проводящей системой сердца. Это могло бы объяснить корреляционные связи функциональной активности оси гипоталамо-гипофиз-щитовидная железа с электрофизиологическими показателями и клиническими проявлениями заболевания при мигрени. ■

Литература:

1. Ambrosini A, Schoenen J. The electrophysiology of migraine. *Curr Opin Neurol* 2003; 16(3):327-31.
2. Auer J, Scheibner P, Mische T. et al. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *American Heart Journal* 2001; 142: 838-842.
3. Bigal ME, Sheftell FD, Rapoport AM. et al. Chronic daily headache: identification of factors associated with induction and transformation. *Headache* 2002; 42(7):575-81.
4. Biondi B., Cooper D.S. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine reviews* 2008; 29(1):76-131.
5. Gantenbein AR, Sandor PS. Physiological parameters as biomarkers of migraine. *Headache* 2006; 46(7):1069-74.
6. Goadsby PJ. Recent advances in understanding migraine mechanisms, molecules and therapeutics. *Trends Mol Med* 2007; 13(1):39-44.
7. Hagen K, Bjuoro T, Zwart JA et al. Low headache prevalence amongst women with high TSH values. *Eur J Neurol* 2001; 8(6):693-9.
8. Molarius A., Tegelberg A. Recurrent headache and migraine as a public health problem – a population-based study in Sweden. *Headache* 2006; 46(1), 73-81.
9. Pascual J. Management of acute migraine. Milano: One Way, 2007.
10. Rainero I, Ferrero M, Rubino E. et al. Endocrine function is altered in chronic migraine patients with medication-overuse. *Headache* 2006; 46(4), 597-603.
11. van Vliet JA, Vein AA, Le Cessie S. et al. Impairment of trigeminal sensory pathways in cluster headache. *Cephalalgia* 2003; 23(6):414-9.
12. Wilson GR, Curry RW JR. Subclinical thyroid disease. *Am Fam Phys* 2005; 72(8): 1517-24.

Качество жизни при головных болях, осложненных лекарственным абюзом, и эффективность терапии

Старикова Н.Л., к.м.н., доцент кафедры неврологии ФПК и ППС Пермской государственной медицинской академии, г. Пермь

Ларикова Т.И., к.м.н., доцент кафедры неврологии ФПК и ППС Пермской государственной медицинской академии, г. Пермь

Quality of life in headache patients with analgesic overuse and therapy efficiency

Starikova N.L., Larikova T.I.

Резюме

Обследованы пациенты с первичными головными болями, осложненными лекарственным абюзом: 25 пациентов основной группы на фоне отмены анальгетиков получали комбинированную терапию (25 мг amitriptyline дважды в день и 10,0 мл церебролизина ежедневно); группу сравнения составили 12 пациентов соответствующего возраста, получавшие только amitriptyline. Использованы опросники Спилбергера, Бека, Гетеборгский опросник качества жизни, 100-балльная визуальная аналоговая шкала, тест «перепутанных линий» для исследования внимания. Результаты: Качество жизни у пациентов с абюзной головной болью оказалось сниженным. Выявлена обратная статистически значимая корреляция показателя КЖ с количеством «болевых» дней в неделю ($R=0,714$; $p=0,004$), с частотой приема анальгетиков ($R=0,760$; $p=0,001$), а также с выраженностью эмоциональных нарушений: с уровнем реактивной тревоги ($R=0,622$; $p=0,022$), личностной тревоги ($R=0,716$; $p=0,005$), депрессии ($R=0,543$; $p=0,044$). В результате лечения в обеих группах статистически значимо уменьшилось количество «болевых» дней в неделю, интенсивность цефалгий и количество принимаемых пациентами анальгетиков. Показатель внимания ухудшился в группе сравнения, что было расценено как побочный эффект amitriptyline, и улучшился у пациентов основной группы. В обеих группах имела тенденция к улучшению показателя качества жизни, достигшая в группе amitriptyline + церебролизин пограничных значений статистической значимости ($p=0,048$).

Ключевые слова: абюзная головная боль, качество жизни, amitriptyline, церебролизин

Summary

Patients satisfying the IHS criteria for analgesic-overuse headache (AOH) were investigated in during the withdrawal therapy: 25 of them received amitriptyline 25 mg twice a day and 10,0 ml of Cerebrolysin daily (20 intravenous infusions). The group of comparison consisted of 12 age- and sex-matched patients with the headache of the same type treated with amitriptyline only. The methods included Spilberger's questionnaire, Beck's inventory, Goetheborg quality of life (QoL) inventory, Attention Test Score, 100-point pain visual analogous scale. Results: QoL was reduced in AOH patients, inversely significantly correlating with "pain days" per week ($R=0,714$; $p=0,004$), analgesic intake frequency ($R=0,760$; $p=0,001$), with anxiety ($p=0,022-0,005$) and depression ($R=0,543$; $p=0,044$) scores. After 20-days treatment frequency and intensity of headaches reduced in both groups as well as the analgesic intake. The attention score worsened in group of comparison (possibly because of side effect of amitriptyline) and improved in the group of combined therapy. In both groups a tendency to QoL improvement was found which reached the significance borderline ($p=0,048$) in group of amitriptyline + cerebrolysin therapy.

Key words: analgesic-overuse headache, quality of life, amitriptyline, cerebrolysin.

Ответственный за ведение переписки -
Старикова Наталья Леонидовна.
614007, г. Пермь, ул. Островского 51-45.
Тел. +79028330546,
E-mail: nlsta@mail.ru

Введение

Постоянное увеличение ассортимента анальгетических препаратов безрецептурного отпуска, широко используемых населением для симптоматического лечения болевых синдромов различной локализации, в том числе для купирования головной боли (ГБ), поставило перед клиницистами новую проблему – проблему абюзной головной боли (АГБ), вызванной злоупотреблением

медикаментами, принимаемыми в связи с головной болью. Основными источниками развития АГБ считаются мигрень и головная боль напряжения, при этом приверженность пациентов приему анальгезирующих медикаментов особенно высока при мигрени [1]. Распространенность АГБ в популяции 0,7-1,7% [2], а среди пациентов специализированных Центров головной боли достигает 5-10% всех случаев цефалгий [3]. Во второй редакции Международной Классификации головных болей (2004) [4] АГБ впервые выделена в самостоятельный раздел (8.2. Medication overuse headache), что дополнительно подчеркивает важность проблемы. Среди всех видов АГБ наибольшее клиническое значение в России, как и в мире, имеет ГБ, связанная со злоупотреблением анальгетиками или комбинированными анальгетическими препаратами. При этом предполагается, что любой компонент комбинированных препаратов может вызвать АГБ [5], однако наибольшая – до 75% - доля ответственности лежит на анальгетиках [6]. В то же время именно этот вид АГБ отличается значительной терапевтической резистентностью [7]. Вызывает интерес тот факт, что хроническое злоупотребление анальгетиками по поводам, не связанным с ГБ (например, по поводу артрита) не приводит к возникновению АГБ [8]. Описаны различные варианты трансформации первичной ГБ в хроническую абзусную; при этом хроническая ГБ у всех клинически однородна [9], и качество жизни нарушается независимо от первичной этиологии [10]. Лечение АГБ включает разъяснение пациенту природы заболевания, полную отмену «виновного» препарата, облегчение симптомов отмены и специфическую терапию резидуальной головной боли [11]. В случае успешного лечения головная боль трансформируется в первоначальную форму [9], и восстанавливается её чувствительность к превентивному лечению.

Препаратом выбора в медикаментозном лечении АГБ считается трициклический антидепрессант amitriptilin [12,13], который смягчает синдром отмены, а также, согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ (EFNS), является препаратом первой линии выбора при головной боли напряжения [14] и второй линии – при мигрени [15], независимо от наличия симптомов депрессии. Вместе с тем назначение amitriptilina может сопровождаться рядом побочных эффектов как центрального (сонливость, утомляемость, нарушения памяти и концентрации внимания), так и периферического (сухость во рту, нарушение аккомодации, запоры, задержка мочеиспускания) характера, уменьшение выраженности которых могло бы привести к повышению приверженности пациентов терапии. В связи с этим возникает необходимость подбора лечебного средства, способного нивелировать побочные эффекты amitriptilina и, возможно, усилить его действие. С данных позиций заслуживает внимания метаболический препарат церебролизин, представляющий собой низкомолекулярный комплекс, содержащий композицию макро- и микроэлементов в виде 24 нейропептидов и 17 L-аминокислот. Нейропептиды, обладая нейромодулирующим действием, позитивно влияют на ритмическую деятельность ор-

ганизма, управляют суточной активностью, процессами сна, различными формами мотивационного поведения [16]. Имеются данные о сохранении позитивного эффекта в течение длительного времени после окончания курса терапии, что демонстрирует способность церебролизина модифицировать течение болезни [17]. Церебролизин позитивно влияет на лимбическую систему, уменьшая симптомы депрессии [18], когнитивные нарушения [19], а также вегетативные расстройства. Действие церебролизина при АГБ ранее не изучалось.

Цель: оценить качество жизни при цефалгиях, осложненных лекарственным абзусом, а также эффективность и безопасность лечебного воздействия препарата церебролизин при АГБ в комплексной терапии с amitriptilinem.

Критерии включения в исследование: 1) возраст до 55 лет; 3) соответствие цефалгии критериям диагностики АГБ Международной классификации головных болей (2004). Критерии исключения: 1) травматические повреждения головного мозга; 2) патология магистральных сосудов головы, 3) органическая патология головного мозга.

Материалы и методы

В открытом исследовании на базе клиники неврологии последипломного обучения врачей и Центра головной боли обследованы 37 пациентов с АГБ (25 пациентов основной группы и 12 – группы сравнения), последовательно обратившихся за медицинской помощью. Выборка и рандомизация пациентов на группы были случайными. Все пациенты оказались женщинами, что соответствует данным о развитии АГБ преимущественно у лиц женского пола [20]. Всем пациентам было рекомендовано отказаться от приёма анальгетических препаратов; всем была назначена «замещающая» терапия amitriptilinem. Основную группу составили 25 больных, которым на фоне приёма amitriptilina (50 мг в сутки) назначался церебролизин внутривенно по 10,0 мл ежедневно в течение 20 дней. Группу сравнения составили 12 пациенток, принимавших только amitriptilin (50 мг в сутки). Больные обеих групп не имели статистически значимых различий по возрасту. Так, средний возраст в группе сочетанной терапии составил (Me; 95%ДИ) 39,5 лет (ДИ 33,58-41,57), а в группе сравнения 40,5 года (ДИ 34,06-42,10). Обследование проводилось в амбулаторных условиях до начала курса лечения и по его окончании (на 20-й день). Проводился клиничко-неврологический анализ, использовались 100-балльная визуальная аналоговая шкала (ВАШ) боли, опросник депрессии Бека, опросник Спилбергера для оценки реактивной и личностной тревоги, тест «перепутанных линий» с вычислением количественного и качественного показателей внимания, Гетеборгский опросник качества жизни (КЖ); оценка анкет и тестов проводилась автором, не участвовавшим в рандомизации. Все пациенты вели дневники ГБ. Обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6,0 непараметрическими методами Вилкоксона и Спирмена [21]; данные представлены в формате: Медиана (Me); 95% доверительный интервал (ДИ).

Результаты и обсуждение

Все пациентки предъявляли жалобы на ежедневные или почти ежедневные (15 и более дней в месяц) двусторонние давящие ГБ. В качестве первичной ГБ, послужившей причиной приема анальгетиков, у 17 пациенток диагностирована ГБН, у 10 – мигрень без ауры, у остальных первоначально ГБ имела смешанный характер (сочетание ГБН и мигрени без ауры). Длительность заболевания составила от 3 мес до 30 лет (в среднем 15,00 года; ДИ 14,32-17,84 г.). Интенсивность ГБ по ВАШ равнялась в группе комбинированной терапии 63,00 балла (ДИ 44,32-70,61 б.), а в группе сравнения – 65,5 балла (ДИ 45,08-71,45 б.). Число «болевых» дней составило 5,50 дня в неделю (ДИ 3,98-6,27 дня) в группе комбинированной терапии и 6,00 дня в неделю (ДИ 3,85-6,31 дня) в группе сравнения. Все пациентки принимали комбинированные анальгетические анальгин-содержащие препараты, зачастую меняя их в течение дня и отмечая при этом их неэффективность или низкую эффективность. Количество принимаемых таблеток (независимо от наименования) колебалось от 3 до 35 в неделю: в среднем 10,00 таблеток (ДИ 6,48-15,08 таб.) в группе комбинированной терапии и 10,00 таблеток (ДИ 5,87-15,96 таб.) в группе сравнения.

У обследованных нами пациентов уровень депрессии составил в среднем 13,00 баллов (ДИ 8,10-16,17 б.) в группе комбинированной терапии и 9,00 баллов (ДИ 6,86-15,13 б.) в группе сравнения, что соответствует легкой степени депрессии. Реактивная тревожность по тесту Спилбергера для групп составила соответственно 47,50 (ДИ 32,64-52,29) и 45,50 (ДИ 38,43-49,23) балла; личностная тревожность – 55,00 (37,64-59,94) и 51,50 (ДИ 45,38-56,95) балла, что соответствует высокой степени тревоги. Исследование когнитивных функций по показателю внимания выявило хорошие количественные показатели (12,5 балла, ДИ 10,84-14,01 в группе комбинированной терапии и 13,5 балла, ДИ 11,03-14,75 в группе сравнения) и удовлетворительные качественные (7,5 баллов, ДИ 6,98-8,36 в группе комбинированной терапии и 8,00 балла, ДИ 6,92-8,57 в группе сравнения). При оценке качества жизни выявлено существенное его снижение до 36,00 баллов (ДИ 26,61-43,31 б.) в группе комбинированной терапии и 37,00 баллов (ДИ 26,57-43,44) в группе амитриптилина. При этом наибольшие расстройства получены по шкалам: адаптация в профессиональной и социальной сферах, а также утомление, расстройства сна и дневная сонливость. Выявлена обратная статистически значимая корреляция глобального показателя КЖ у пациентов с лекарственным злоупотреблением с количеством «болевых» дней в неделю ($R=0,714$; $p=0,004$), с частотой приема анальгетиков ($R=0,760$; $p=0,001$), а также с выраженностью эмоциональных нарушений: с уровнем реактивной тревоги ($R=0,622$; $p=0,022$), личностной тревоги ($R=0,716$; $p=0,005$), депрессии ($R=0,543$; $p=0,044$).

После лечения в обеих группах достигнуто значительное клиническое улучшение, отмеченное пациентами, а также выразившееся в сокращении количества «болевых» дней в месяц и уменьшении интенсивности головной боли. Так, частота цефалгий в группе сочетан-

ной терапии уменьшилась до 2,00 дней в неделю (на 65,21%), а в группе амитриптилина до 3,00 дней в неделю (на 50,00%; $p<0,02$). Интенсивность ГБ по ВАШ уменьшилась соответственно до 24,5 (на 61,11%) и 29 баллов (на 36,5%; $p<0,02$). Уменьшилось также количество принимаемых за неделю анальгетиков (в среднем на 90% в группе комбинированной терапии и на 85% в группе сравнения); большинство пациенток (20 и 6 человек соответственно) смогло полностью отказаться от приема анальгезирующих препаратов. Проявления депрессии редуцировались у пациенток основной группы до 10,00 баллов ($p<0,02$). У больных группы сравнения наблюдалась аналогичная тенденция, со снижением показателя до 8,00 баллов. После лечения в основной группе снизились ($p=0,005$) показатели тревожности как личностной (до 47,00, на 14,54%), так и реактивной (до 40,00 баллов, на 15,78%). У пациенток группы сравнения отмечено снижение только личностной тревоги (до 49,00 балла, на 4,85%; $p<0,05$). Показатели внимания позитивно изменились только в основной группе: увеличилось количество проведенных линий (в среднем с 9 до 18) и число правильных ответов (с 12 до 21, $p<0,05$). Это позволило качественному показателю внимания пациенток группы церебролизин-амитриптилин переместиться в раздел «хороший», количественному – в «отличный». В то же время в группе пациенток, получавших монотерапию амитриптилином, количественный показатель концентрации внимания даже ухудшился, став «неудовлетворительным», что, вероятно, было связано с побочным эффектом препарата. Если при лечении амитриптилином отмечена лишь тенденция к нормализации показателя КЖ (35,00 балла; ДИ 24,61-41,35), то в церебролизин-группе она достигла степени достоверности (29,5 балла, ДИ 23,22-37,26 б.; $p=0,048$). Лечение церебролизином хорошо переносилось, побочных эффектов и местных реакций на инъекции не отмечено.

Выводы

Психологические особенности пациентов с АГБ представляются недостаточно изученными, однако в литературе сообщается о наличии у них высокого уровня агрессии, психовегетативных нарушений, в том числе расстройств ночного сна, депрессивных и истерических реакций, тревоги; при этом большее внимание уделяется депрессии [11,22]. В нашем исследовании эмоционально-личностные расстройства у пациенток с АГБ были представлены в основном высокими уровнями актуальной и личностной тревоги, тогда как уровень депрессии укладывался в рамки нормы или был слегка повышен. При этом и снижение качества жизни, кроме клинических характеристик заболевания, более значимо коррелировало с выраженностью тревоги, чем депрессии. Таким образом, складывается впечатление о существенной роли тревожных расстройств в развитии клинической картины АГБ.

Несмотря на противоречивое отношение к назначению антидепрессантов вообще, амитриптилин остаётся препаратом выбора в лечении как первичных цефалгий [14,15], так и вторичной абзусной головной боли [12,13].

Выраженность когнитивных побочных эффектов амитриптилина варьирует у разных пациентов, но представляет собой фактор, ограничивающий комплаентность пациентов и их приверженность к терапии. Результаты комбинированной терапии амитриптилин + церебролизин предполагают положительный эффект такого подхода и позволяют рассматривать церебролизин в качестве своеобразного корректора побочных эффектов, сопутствующих применению антидепрессанта (когнитивные нарушения), что приводит к улучшению качества жизни больных.

Данное исследование имеет ограничение, поскольку: 1. проведено на ограниченном контингенте пациентов и 2. не является плацебо-контролируемым и допуска-

ет возможность погрешности, связанной с парентеральным введением одного из препаратов. Тем не менее, полученные данные позволяют предположить возможность применения комбинации амитриптилин + церебролизин в качестве «замещающей» терапии абзусной головной боли. ■

Конфликт интересов: доцент Н.Л.Старикова - директор Центра головной боли, не имеет взаимоотношений с компанией-производителем препарата; доцент Т.И.Ларикова – консультант по медицинским вопросам фармацевтической компании – «Ebewe Neuro Pharma GmbH».

Литература:

- Ferrari A, Leone S, Tacchi R. et al. The link between pain patient and analgesic medication is greater in migraine than in rheumatic disease patients. *Cephalalgia*. 2009;29(1):31-7.
- Evers S., Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. *Lancet Neurol*. 2010;9(4):391-401.
- Боль. Под ред. Академика РАМН Н.Н.Яхно. М., МЕДпресс-информ, 2009: 304с.
- The International Classification Of Headache Disorders, 2nd Edition. *Cephalalgia* 2004;vol 24 (Suppl 1).
- Diener H-C., Katsarava Z. Medication overuse headache. *Curr Med Res Opin* 2001;17 (1s):s17-s21.
- Inigues C., Larrode P., Mauri J.A., Morales F. Clinical features of daily chronic headache. *Rev Neurol* 1997 Jul;25(143):1034-7.
- Suhr B., Evers S., Bauer B., Gralow I., Grottemeyer K.H., Husstedt I.W. Drug-induced headache: long-term results of stationary versus ambulatory withdrawal therapy. *Cephalalgia* 1999;19:44-9.
- Rapoport A.M. Emerging nonspecific migraine therapies: targets and unmet needs. *Headache* 1999;39 (Suppl 2):S27-34.
- Spierings E.L., Ranke A.H., Schroevers M., Honkoop P.C. Chronic daily headache: a time perspective. *Headache* 2000 Apr; 40(4):306-310.
- Guitera V., Munoz P., Castillo J., Pascual J. Quality of life in chronic daily headache. A study in a general population. *Neurology* 2002;58:1062-1065.
- Usai S., Grazzi L., D'Amico D., Andrasik F., Bussone G. Psychological variables in chronic migraine with medication overuse before and after inpatient withdrawal: results at 1-year follow-up. *Neurol Sci*. 2009;30 Suppl 1:S125-7.
- Redillas C., Solomon S. Prophylactic pharmacological treatment of chronic daily headache. *Headache* 2000 Feb;40(2):83-102.
- Valguarnera F., Tanganella P. The efficacy of withdrawal therapy in subjects with chronic daily headache and medication overuse following prophylaxis with topiramate and amitriptyline. *Neurol Sci*. 2010;31 Suppl 1:S175-7.
- Bendtsen L., Evers S., Linde M., Mitsikostas DD, Sandrini G., Schoenen J. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2010 May 11. [Epub ahead of print].
- Evers S., Afra J., Frese A et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009;16(9):968-81.
- Изнак А.Ф., Нейрональная пластичность и терапия аффективных расстройств. *Психиатрия и психофармакотерапия* 2003;(5):187-190.
- Panisset M., Gauthier S., Moessler H., Windisch M. Cerebrolysin in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with a neurotrophic agent. *J Neural Transm* 2002; 109(7-8):1089-104.
- Ruether E., Ritter R., Apecechea M., Freytag S., Gmeinbauer R., Windisch M. Sustained improvements in patients with dementia of Alzheimer's type (DAT) 6 months after termination of Cerebrolysin therapy. *J Neural Transm Suppl* 2000; 107(7): 815-829.
- Muresanu DF, Alvarez XA, Moessler H. et al. A pilot study to evaluate the effects of Cerebrolysin on cognition and qEEG in vascular dementia: cognitive improvement correlates with qEEG acceleration. *J Neurol Sci*. 2008 Apr 15;267(1-2):112-9.
- Colos R, Mucoz P, Temprano R, Gymez C, Pascual J. Chronic daily headache with analgesic overuse: epidemiology and impact on quality of life. *Neurology* 2004;62(8):1338-42.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика (пер.с англ.). М., Практика, 1999: 459с.
- Феокистов А.П., Филатова Е.Г., Вейн А.М. Психобиологические особенности абзусной головной боли. *Журн неврол и психиат* 2002;(10):13-17.

Диагностика двигательных нарушений у больных рассеянным склерозом

Рыльский А. В. — заведующий неврологическим отделением, сотрудник кабинета биомеханики движений поликлиники Восстановительного лечения № 7, г. Москва

Diagnosis of movement disorders in patients with multiple sclerosis

Rylsky A.V.

Резюме

У 126 больных рассеянным склерозом было проведено биомеханическое исследование, включающее стабилometriю, гониометрию (исследование амплитуд движения суставов), силовые характеристики походки. У всех больных, вошедших в исследование, выявлены грубые изменения.

Ключевые слова: стабилметрия, биомеханика, рассеянный склероз

Summary

126 patients with multiple sclerosis was conducted biomechanical research, including stabilometry, goniometer (the study of the amplitudes of motion of joints), the force characteristics of gait. All patients included in researching, revealed gross change

Key words: stabilometry, biomechanics, and multiple sclerosis

Выводы

Двигательные нарушения являются одними из самых распространенных при рассеянном склерозе (РС), определяют прогноз в отношении дальнейшей инвалидизации этой категории больных [Гусев Е.И. и соавт., 1997, 2002, 2004]. Именно объективизация степени двигательных нарушений, а также степени выраженности парезов, координаторных и чувствительных нарушений имеет большое значение для реабилитации [Батышева Т.Т., Скворцов Д.В. 2006].

Цель работы - изучение двигательных нарушений у больных РС с использованием метода биомеханики движений.

Материалы и методы

Всего было обследовано 126 больных с рассеянным склерозом в возрасте от 18 до 63 лет (средний возраст 35±5,5 лет). Диагноз рассеянного склероза устанавливали по критериям С.М. Poser и соавт. (1983). Все больные, принимавшие участие в исследовании, имели ремиттирующий тип течения рассеянного склероза. Обследование проходило вне обострения. Для объективизации получаемых данных применялся комплекс «Биомеханика движений» производства НМФ «МБН».

Результаты и обсуждение

У всех больных РС, участвующих в исследовании выявлены патологические изменения как основной стойки, так и биомеханики ходьбы. Эти изменения выражаются в значительном увеличении таких показателей стабилметрического обследования как амплитуда статокинезиограммы в сагитальной плоскости, длина (следовательно и скорость) статокинезиограммы, площадь статокинезиограммы, абсолютный угол наклона тела (смотри таблицу №1).

Из показателей биомеханики походки ухудшены характеристики периодов опоры, углы сгибания-разгибания, приведения-отведения, ротации тазобедренного сустава, а так же время сгибания-разгибания тазобедренного сустава в цикле шага (смотри таблицу №2).

Значительно изменены силовые и коррекционные параметры походки у обследованных пациентов: вертикальная, продольная и поперечная составляющие динамической опороспособности нижней конечности. Эти показатели затронули как амплитуду, так и время наступления этих событий в цикле шага.

Время цикла шага у всех больных РС, включенных в исследование, оказывается в пределах условной нормы времени цикла шага. Это можно связать с достаточно большими границами условной нормы: 1-1,4 секунды на цикл шага. Структура же цикла шага грубо изменена за счет снижения периода опоры у всех больных РС.

У всех больных РС, участвующих в исследовании выявлено значительное увеличение таких показателей стабилметрического обследования как амплитуда статокинезиограммы в сагитальной плоскости, длина (сле-

Ответственный за ведение переписки -
Рыльский А.В.,
105005, Россия, г. Москва, ул. Бауманская, 70
Телефон (495) 261-81-83, 261-33-93
Факс(495) 261-81-83

Таблица 1. Стабилометрические показатели у больных рассеянным склерозом

Исследуемый параметр	Проводимое исследование		Обследуемые	Условная норма
Площадь статокенизограммы(mm ²).	первичная запись		250,11±125,2	196±118
	оптико-кинети́ческая провокация	1	242,43±164,55	225±147
		2	229,72±165	225±147
		3	269,93±237,79	225±147
		4	379,99±200,92	225±147
		5	456,01±258,42	225±147
	контрольная запись		365,07±261,7	196±118
Скорость проекции центра давления (мм/с).	первичная запись		12,09±2,01	10±7
	оптико-кинети́ческая провокация	1	13,19±2,98	10±7
		2	13,5±2,76	10±7
		3	13,51±2,95	10±7
		4	14,3±3,83	10±7
		5	13,86±3,52	10±7
	контрольная запись		13,33±3,19	14,31±3,1
Абсолютный угол колебания центра тяжести тела (градусы)	первичная запись		-0,95±3,58	0±2
	оптико-кинети́ческая провокация	фон	-2,39±4,57	0±2
		1	-2,08±5,25	0±2
		2	-1,23±4,98	0±2
		3	-1,5±5,82	0±2
		4	-2,05±5,16	0±2
	контрольная запись		-1,32±3,19	-0,37±4,32

Сокращения: 1 – фон;
 2 – стимуляция сверху вниз;
 3 – стимуляция снизу вверх;
 4 – стимуляция слева направо;
 5 – стимуляция справа налево

Таблица 2. Показатели работы тазобедренного сустава в цикле шага у больных рассеянным склерозом

Исследуемый параметр	Проводимое исследование	Обследуемые	Условная норма
Угол сгибания ТБС в начале цикла шага.	Справа	21,29±6,24	26,5±1,5
	Слева	21,25±7,1	
Амплитуда первого сгибания ТБС	Справа	23,29±6,56	26±1
	Слева	22,77±7,2	
Время первого сгибания ТБС	Справа	5,52±3,56	9±1
	Слева	4,74±3,59	
Угол максимального разгибания ТБС в цикле шага	Справа	-9,1±5,1	-8,5±2
	Слева	-9,04±5,33	

Таблица 3. Силовые параметры походки у больных рассеянным склерозом

Исследуемый параметр	Проводимое исследование	Обследуемые	Условная норма
Величина первого максимума (в % от веса тела).	Справа	100,92±5,76	113±10
	Слева	99,95±4,95	
Величина второго максимума (в % от веса тела).	Справа	105,85±7,96	113±10
	Слева	104,98±7,62	
Величина инерционного минимума (в % от веса тела)	Справа	82,28±6,58	78±8
	Слева	82,16±6,91	

довательно и скорость) статокнезиограммы, площадь статокнезиограммы, абсолютный угол наклона тела. Из показателей биомеханики походки ухудшены характеристики периодов опоры, углы сгибания-разгибания, приведения-отведения, ротации тазобедренного сустава, а так же время сгибания-разгибания тазобедренного сустава в цикле шага, изменены силовые и коррекционные параметры походки у обследованных пациентов. Всё это отражает патологические изменения как основной стойки, так и биомеханики ходьбы.

Выводы

У всех обследованных больных РС как в основной стойке, так и при ходьбе выявлены грубые биомеханические нарушения: изменение длины и площади статокнезиограммы, структуры шага, амплитуды работы тазобедренного сустава, динамической опороспособности.

Следует отметить, что выявленные изменения основной стойки и биомеханики ходьбы у больных РС не являются характерными для данного заболевания, а отражают степень их инвалидизации. ■

Литература:

1. Бойко, А.Н., Батышева Т.Т., Рыльский, А.В. Маневич Т. М., Скворцов Д.В. «Комплексная реабилитация болевого синдрома у больных рассеянным склерозом». Материалы первого международного конгресса «Восстановительная медицина и реабилитация 2004 ». Москва, 20-21 сентября 2004, с. 52-53
2. Батышева Т.Т., Бойко А.Н., Маневич Т.М., Рыльский А.В. «Медикаментозное лечение и реабилитация двигательных функций при рассеянном склерозе». В книге «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания», под редакцией Е.И.Гусева, И.А.Завалишина, А.Н.Бойко – руководство для врачей, «Миклош», 2004, с. 489-507.

Анализ заболеваемости язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в Челябинской области, прогнозирование динамики ее развития

Смагина Н.В., к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ГОУ ВПО Чел ГМА Росздора, г. Челябинск

Analysis of morbidity rate in stomach and duodenal ulcers in Chelyabinsk region, prediction of its dynamics

Smagina N.V.

Резюме

Цель исследования: на основании анализа и прогнозирования общей и первичной заболеваемости выявить динамику развития болезней органов пищеварения, в том числе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Изучались болезни органов пищеварения, в том числе язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, уровень общей и первичной заболеваемости, их структура и динамика развития за период с 2000 по 2008 гг. на основании материалов государственной статистической отчетности по Челябинской области. Рассчитывался коэффициент прироста показателей за изучаемый период. Прогнозирование развития болезней органов пищеварения, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, осуществлялось методом построения временных рядов. Динамика уровня общей и первичной заболеваемости болезнями органов пищеварения в Челябинской области характеризуется постепенным ростом, с уровнем прироста за период исследования на 9,5% и 9,9% соответственно. Уровень общей и первичной заболеваемости язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки остается стабильным на протяжении всего периода исследования, что вероятно, связано с широким внедрением современных схем лечения данного заболевания. Прогнозирование развития болезней органов пищеварения на ближайшие годы показало их дальнейший рост. Для язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки прогнозируется сохранение существующей тенденции стабилизации развития процесса. **Ключевые слова:** заболеваемость, прогнозирование, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки

Summary

The aim was to study morbidity rates of digestive organ diseases including stomach ulcer and duodenal ulcer to predict the pathological processes and develop the prevention module. While investigating the above diseases we studied the levels of general and primary morbidity, their structure and developmental trends for the period from 2000 to 2008 using the database of Statistical services in Chelyabinsk region. Coefficient of increment of the above indices was calculated. Prediction of disease development was done by means of construction of time series. Changes in levels of general and primary morbidity rates in Chelyabinsk region were characterized by their gradual increase; the incremental rates for the period of 2000 to 2008 constituted 9.5% and 9.9% respectively. The prevalence of general and primary rates in peptic ulcer remained stable during the study period, which was most probably accounted for the introduction of current guidelines in the management of these diseases and the effective eradication of *Helicobacter pylori* infection. Prediction of digestive organ diseases prevalence in the near future shows its subsequent increase. As to peptic ulcers, their prevalence as predicted tends to remain stable.

Key words: morbidity rate, prediction, peptic ulcers

Введение

Неинфекционные заболевания, в том числе и язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК), вносят существенный вклад в структуру заболеваемости населения России, приводят к существенным

социально-экономическим потерям государства [1,2]. В России среди неинфекционных заболеваний болезни органов пищеварения занимают третье место по распространенности [1]. ЯБ одно из наиболее распространенных заболеваний среди болезней органов пищеварения (БОП), которое является серьезной медико-социальной проблемой, поскольку возникает преимущественно у лиц работоспособного возраста, в период обострения, как правило, обуславливает возникновение временной нетрудоспособности, нередко сопровождается развитием осложнений, требующих хирургического вмешательства: рубцово-язвенный стеноз желудка или ДПК, перфо-

Ответственный за ведение переписки -
Смагина Наталья Викторовна
454090, г. Челябинск, пр.Ленина 33-91
Тел. моб. 8-351-2-70-52-45
Электронный адрес: nsmagina@yandex.ru

рация или пенетрация язвы, кровотечение, малигнизация [3,4,5]. По данным ВОЗ, около 7-10% взрослого населения земного шара страдают этим заболеванием. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что ЯБ выявляется преимущественно у городских жителей развитых стран, имеющих низкий социальный статус. По мнению специалистов [1,3], в настоящее время все более очевидным становится уравнивание условий труда, быта и даже питания жителей города и села, поэтому различия в заболеваемости городских и сельских жителей сглаживаются. Заболевание преобладает у мужчин, причем язва ДПК чаще развивается в более молодом возрасте (после 30 лет), а язва желудка – после 40 лет. Эпидемиологические данные, полученные в различных странах, свидетельствуют о том, что практически 100% язв, локализованных в ДПК, и более 80% язв желудочной локализации связаны с персистенцией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [6,7,8]. К известному постулату К. Шварца (1910) «Без кислоты нет язвы» можно добавить «Без кислоты и хеликобактериоза нет хеликобактер-ассоциированной язвы». Открытие *H. pylori* и его определяющей роли в патогенезе хронического гастрита, ЯБ и рака желудка, сделанное австралийскими учеными В. Marshall и I. Warren в 1983 году, явилось поистине революционным. В настоящее время (*H. pylori*) рассматривается как один из основных факторов, обуславливающих формирование эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки желудка (СОЖ) и ДПК, а его успешная эрадикация приводит к рубцеванию язвенного дефекта и стойкой ремиссии заболевания [9,10,11,12]. В 1996г. в Маастрихте были обобщены данные о роли микроорганизма в развитии кислотозависимых заболеваний и сформулированы рекомендации по диагностике и лечению пациентов, инфицированных *H. pylori* («Консенсус Маастрихт-1»). В последующем эти рекомендации пересматривались в 2000 году («Консенсус Маастрихт-2») и 2005 году («Консенсус Маастрихт-3»). Главным фактором при хеликобактерной инфекции, приводящим к поражению ДПК с язвенным дефектом, является генетическая особенность макроорганизма, в том числе определяющая уровень секреции соляной кислоты в желудке. Если уровень секреции HCl низкий, *H. pylori* может колонизировать любой отдел желудка. При сохранной (повышенной) кислотности единственным местом, где может паразитировать микроорганизм, является антральный отдел желудка, а также участки желудочной метаплазии в ДПК. Известно также, что и сам *H. pylori* способен стимулировать желудочную секрецию с обратным развитием гиперсекреции после адекватной эрадикационной терапии.

Распространенность ЯБ неравномерна и неодинакова в разных странах и этнических группах населения земного шара. Так, в развитых странах в последние годы отмечается тенденция к снижению заболеваемости, что, по-видимому, связано с открытием ведущей роли *H. pylori* в развитии язвенного дефекта и определением более эффективных путей эрадикации этой инфекции [13,14,15,16].

Челябинская область является крупной промыш-

ленной зоной. Высокие уровни загрязнения вредными веществами, в том числе канцерогенными, атмосферного воздуха городов и поселков области, нерешенные проблемы обезвреживания и захоронения токсических отходов, низкое качество питьевой воды, проблемы нерационального питания, обуславливают неблагоприятную экологическую ситуацию в Челябинской области, что способствует повышению уровня заболеваемости населения. Основными факторами экологического неблагополучия Челябинской области являются большая концентрация промышленных предприятий: металлургических, горнодобывающих, теплоэнергетических, химических, внешнее облучение, инкорпорация радионуклеидов, высокая степень урбанизации городского населения. Учитывая выше перечисленное, нужно отметить, что для Челябинской области проблема анализа заболеваемости, своевременного выявления, предупреждения осложнений, адекватного лечения и профилактики болезней органов пищеварения, в том числе и ЯБЖ и ДПК является актуальной.

Цель исследования: На основании анализа и прогнозирования общей и первичной заболеваемости выявить динамику развития болезней органов пищеварения, в том числе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Задачи исследования:

- провести анализ показателей общей и первичной заболеваемости болезнями органов пищеварения, в том числе язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в Челябинской области, на основании ежегодных областных докладов о состоянии здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения Челябинской области, документов бюро медицинской статистики г.Челябинска.

- составить прогноз общей и первичной заболеваемости болезнями органов пищеварения, в том числе язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в Челябинской области.

Материалы и методы

Для анализа показателей общей и первичной заболеваемости БОП, в том числе ЯБЖ и ДПК, использовались данные о распространенности этой патологии среди населения Челябинской области, которые были получены из материалов государственной статистической отчетности органов управления учреждений здравоохранения муниципальных образований Челябинской области, отчетной документации Территориального управления Федеральной службы государственной статистики по Челябинской области и отчетной документации Министерства здравоохранения Челябинской области.

Изучались БОП, в том числе ЯБЖ и ДПК, их структура и динамика развития общей и первичной заболеваемости за период с 2000 по 2008г.г. Рассчитывался коэффициент прироста показателей за изучаемый период. Прогнозирование развития БОП, ЯБЖ и ДПК осуществлялось методом построения временных рядов. Для анализа временных рядов и построения модели развития про-

цесса ЯБЖ и ДПК использовалась стандартная процедура - параметрическая модель авторегрессии и скользящего среднего (модель Бокса и Дженкинса) [18, 19]. Модель ARIMA [1,1,1].

Даты временных рядов – годы 2000-2008, интервал отсчета – 1 год, интервал прогноза – 2009-2012 годы.

По каждой модели прогноз начинается после последнего непропущенного значения в заданном интервале оценивания и заканчивается последним периодом, в котором все предикторы имеют непропущенные значения, или последней датой заданного интервала прогноза, в зависимости от того, что встретилось раньше.

Доверительные интервалы для модели и прогноза построены при доверительной вероятности 0,95.

Результаты и обсуждение

В структуре общей заболеваемости по обращаемости в Челябинской области болезни органов пищеварения находятся на 6 месте и составляют 6,3%. В структуре первичной заболеваемости по обращаемости этот класс болезней находится на 5 месте и составляет 3,9 %.

За период исследования общая заболеваемость БОП на 1000 населения выросла с 93,3 в 2000г. до 102,2 в

2008г., прирост составил 9,5%, со среднегодовым приростом 1,3% (Таблица 1).

За период исследования первичная заболеваемость БОП на 1000 населения выросла с 32,1 в 2000г. до 35,3 в 2008г., прирост составил 9,9%, со среднегодовым приростом 1,2% (Таблица 2).

Общая заболеваемость ЯБЖ и ДПК за период исследования 2000-2008г.г. остается стабильной (Таблица 3) и колеблется от 13,9 в 2000г. до 14,2 в 2008г. Первичная заболеваемость ЯБЖ и ДПК с 1,2 в 2000г. снизилась до 1,0 в 2008г. (Таблица 3).

Таким образом, анализ общей и первичной заболеваемости БОП в Челябинской области, позволил выявить их рост. Заболеваемость ЯБЖ и ДПК остается приблизительно на одном уровне, что, вероятно, связано с широким внедрением современных схем лечения данного заболевания и проведения эффективной эрадикации инфекции *H. Pylori*. Полученные данные согласуются с результатами исследований других авторов [1,3].

Составление прогноза развития БОП с помощью анализа временных рядов показало, что уровень общей заболеваемости БОП до 2012г. имеет тенденцию к дальнейшему росту до 123,9, верхняя граница доверительно-

Таблица 1. Общая заболеваемость по обращаемости на 1000 соответствующего населения по Челябинской области (11 класс, болезни органов пищеварения)

№ п/п	Наименование классов болезней	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
1 класс болезней	Болезни органов пищеварения	93,3	94,5	89,7	90,1	92,4	90,4	96,7	100,0	102,2
	Коэффициент прироста		1,9	-5,1	0,5	2,6	-2,2	7,0	3,4	2,2

Таблица 2. Первичная заболеваемость по обращаемости на 1000 соответствующего населения по Челябинской области (11 класс, болезни органов пищеварения)

№ п/п	Наименование классов болезней	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
1 класс болезней	Болезни органов пищеварения	32,1	33,1	31,8	32,1	33,9	33,0	34,5	34,3	35,3
	Коэф-т прироста		3,1	-3,9	0,9	5,6	-2,7	4,5	-0,6	2,9

Таблица 3. Общая и первичная заболеваемость язвенной болезнью на 1000 населения

Наименование болезней	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Общая заболеваемость									
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	13,9	14,1	14,2	14,0	13,7	13,7	14,2	14,0	14,2
Первичная заболеваемость									
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	1,2	1,2	1,2	1,1	1,2	1,1	1,1	1,0	1,0

Таблиц 4. Прогнозирование общей заболеваемости болезнями органов пищеварения

Прогноз		2009	2010	2011	2012
Болезни органов пищеварения-Модель_1	Прогноз	106,5	111,6	117,4	123,9
Общая заболеваемость	Верхняя граница доверительного интервала	113,3	118,4	124,2	130,8
	Нижняя граница доверительного интервала	99,7	104,8	110,6	117,1

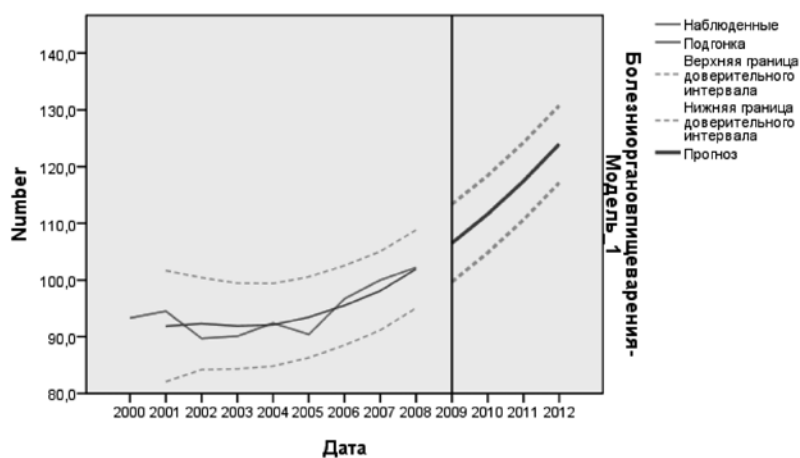


График 1. Прогнозирование общей заболеваемости болезнями органов пищеварения

Таблица 5. Прогнозирование первичной заболеваемости болезнями органов пищеварения

Прогноз		2009	2010	2011	2012
Болезни органов пищеварения (первичная)-Модель_1	Прогноз	35,8	36,7	37,5	38,6
	Верхняя граница доверительного интервала	37,9	38,9	39,8	40,8
	Нижняя граница доверительного интервала	33,7	34,5	35,3	36,3

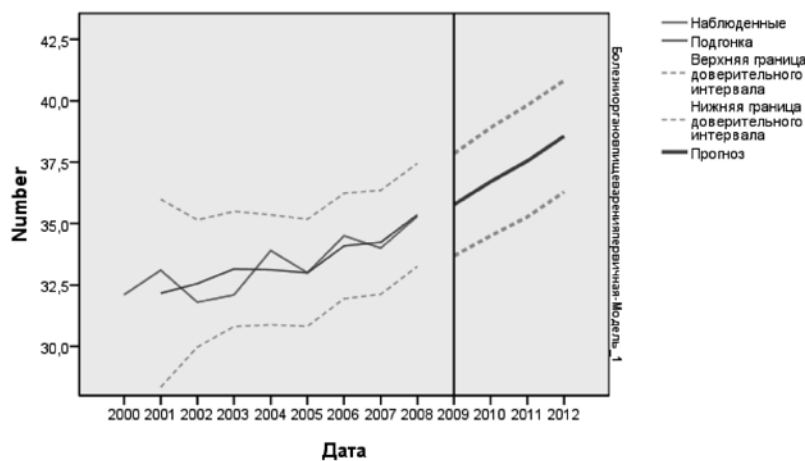


График 2. Прогнозирование первичной заболеваемости болезнями органов пищеварения

Таблица 6. Прогнозирование общей заболеваемости язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки

Прогноз					
Модель		2009	2010	2011	2012
Общая заболеваемость язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки-Модель_1	Прогноз	14,2	14,2	14,3	14,4
	Верхняя граница доверительного интервала	15,0	15,1	15,2	15,2
	Нижняя граница доверительного интервала	13,4	13,4	13,5	13,6

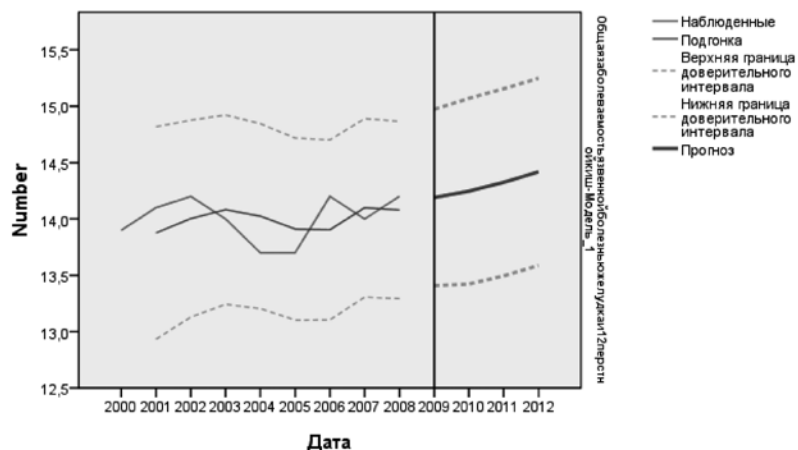


График 3. Прогнозирование общей заболеваемости язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки

Таблица 7. Прогнозирование первичной заболеваемости язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки

Прогноз					
Модель		2009	2010	2011	2012
Первичная заболеваемость язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки-Модель_1	Прогноз	,9	,9	,8	,8
	Верхняя граница доверительного интервала	1,0	1,0	1,0	,9
	Нижняя граница доверительного интервала	,8	,8	,7	,6

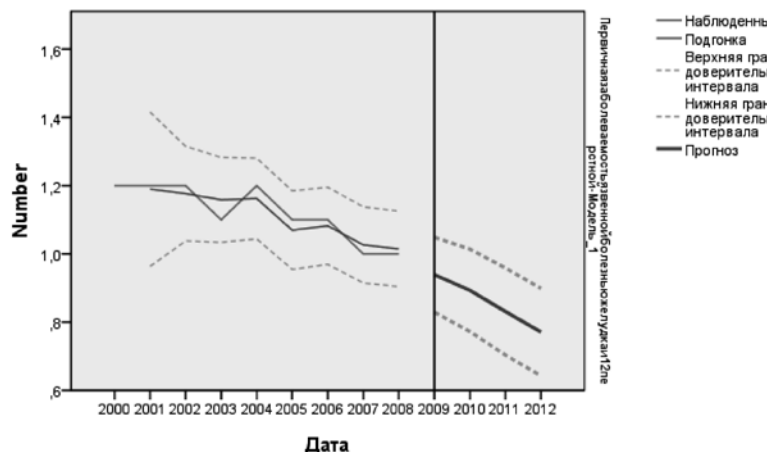


График 4. Прогнозирование первичной заболеваемости язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки

го интервала 130,8, нижняя граница доверительного интервала 117,1 (таблица 4, график 1). Показатель первичной заболеваемости БОП до 2012г. имеет, также тенденцию к дальнейшему росту до 38,6, верхняя граница доверительного интервала 40,8, нижняя граница доверительного интервала 36,3 (таблица 5, график 2).

Прогноз общей заболеваемости для ЯБЖ и ЖПК свидетельствует о продолжающейся стабилизации процесса до 2012г. Прогнозируемый показатель общей заболеваемости равен исходному 14,2 в 2008г. и 14,2 в 2012 г. (таблица 6, график 3). Первичная заболеваемость ЯБЖ и ДПК имеет тенденцию к снижению, которое прогнозируется до 2012г. Результаты представлены в таблице 7 и на графике 4.

Выводы

1. Динамика уровня общей и первичной заболеваемости БОП в Челябинской области характеризуется постепенным ростом, с уровнем прироста за период исследования на 9,5% и 9,9% соответственно.

2. Уровень общей и первичной заболеваемости ЯБЖ и ДПК остается стабильным на протяжении всего периода исследования, что вероятно, связано с широким внедрением современных схем лечения данного заболевания.

3. Прогнозирование развития БОП на ближайшие годы показало их дальнейший рост. Для ЯБЖ и ДПК про-

гнозируется сохранение существующей тенденции стабилизации развития процесса.

Учитывая полученные результаты, в дальнейшем, необходимо рассмотреть факторы, приводящие к росту БОП, с целью стабилизации процесса. Для больных ЯБЖ и ДПК нужно проводить диспансеризацию, предполагающую профилактическое (противорецидивное) лечение. Задачами которой являются: регулярное проведение профилактических осмотров, проведение лабораторно-инструментальных исследований (ФГДС, выявление *H. Pylori*), назначение противорецидивных курсов медикаментозных препаратов, трудоустройство больных, санитарно-просветительская работа, направление больных на санаторно-курортное лечение. Полноценная профилактическая терапия должна содержать целый комплекс мероприятий: соблюдение режима питания и диеты, отказ от курения и приема алкогольных напитков и кофе, удлинение времени сна до 10 часов, освобождение от посменной работы и командировок, санация полости рта, лечение сопутствующих заболеваний, психотерапевтические и физиотерапевтические воздействия, а также санаторно-курортное и медикаментозное лечение, эрадикацию *H. Pylori*. Вероятно, эффективная диспансеризация будет способствовать сохранению существующей тенденции стабилизации развития процесса ЯБЖ и ДПК и предотвращать его прогрессирование. ■

Литература:

1. Лазебник, М.Г. Гусейнзаде, И.А. Ли, Ефремов Л.И. Эпидемиология язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Тер. архив. 2007; 2: 12-5.
2. Эльгарова Р.М., Эльгаров А.А. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки у водителей автотранспорта: распространенность, особенности клиники и профилактики. Медицина труда и промышленная экология. 2007; 1: 25-30.
3. Вахрушев Я.М., Ефремов Л.И., Ефремова В.А. Язвенная болезнь: особенности течения на современном этапе и прогноз на ближайшие годы. Тер. архив. 2007; 2: 26-9.
4. Цуканов В.В. Профилактика язвенной болезни: перспективы развития. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2004; 5: 45.
5. Буторов И.В., Осояну Ю.П., Максимов В.В. Медицинская, социальная и экономическая эффективность лечения больных язвенной болезнью в условиях дневного стационара. Клини. мед. 2006; 1: 53-6.
6. Ивашкин В.Т., Метро Ф., Лапина Т.Н. *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии. М: Триада-Х; 1999.
7. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В. Стандарты диагностики и терапии кислотозависимых заболеваний, в том числе ассоциированных с *Helicobacter Pylori* (Третье Московское соглашение, 4 февраля 2005 г.). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2005; 3: 3-6.
8. Malfertheiner P., Meagraud F., O'Morain C. Guidelines for the Management of *Helicobacter Pylori* Infection. Eur Gastro-enterol Rev 2005; 59: 998-9.
9. Шептулин А.А. Современный алгоритм лечения язвенной болезни. Клини. мед. 2004; 1: 57-60.
10. Ивашкин В.Т. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология. М: ГЭОТАР-Медиа; 2006. с. 36-49.
11. Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. Кларитромицин как неотъемлемый компонент антихеликобактерной терапии. Фарматека. 2009; 6: 1-7.
12. Захарова Н.В. Комбинированная схема эрадикации *Helicobacter pylori*. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006; 3: 45-51.
13. Дехнич Н.Н., Козлов С.Н. Кларитромицин (Клацид) - роль в эрадикации *Helicobacter pylori*-инфекции. Фарматека. 2007; 13: 1-6.
14. Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. и др. Опыт применения кларитромицина в семи- и четырнадцатидневных схемах эрадикационной терапии при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Лечащий врач. 2007; 6: 88-9.
15. Delgado J., Bujanda L., Gisbert P. et al. Effectiveness of a 10-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in clinic practice. Gastroenterol 2007; 132: A-112.
16. Fischbach L.A., van Zanten S., Dickason L. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies. Aliment Pharmac Ther 2004; 20: 1071-82.
17. Министерство Здравоохранения Челябинской области, областное государственное учреждение здравоохранения «Челябинский областной медицинский информационно-аналитический центр». Информационный сборник показателей деятельности учреждений здравоохранения и здоровья населения Челябинской области 2000-2008гг.
18. Халафян А.А. Статистический анализ данных. М: Бинном; 2007.
19. Дуброва Т.А. Прогнозирование социально-экономических процессов. М: Маркет ДС; 2007.

Особенности дислипидемии при стеатогепатите и хроническом вирусном гепатите С

Голик О.О., кафедра инфекционных болезней с курсом эпидемиологии
ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Росздрава»,
г. Самара

The traits of dyslipidemia in patients with steatohepatitis and chronic hepatitis C

Golik O.O.

Резюме

В работе сопоставлены метаболические показатели больных сочетанной патологией неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) и хроническим гепатитом С (ХГС) и изолированного НАСГ или ХГС. Показано, что повышение концентрации общего холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов и аполипопротеина В и снижение аполипопротеина А наиболее значительны у больных НАСГ без ХГС. У больных с сочетанной патологией НАСГ + ХГС дислипидемия также имеет место, но менее выражена, возможно, за счет общего снижения синтетической функции печени.

Ключевые слова: стеатогепатит, хронический вирусный гепатит С, аполипопротеины, дислипидемия

Summary

The objective of this study was to compare serum levels of lipids, lipoproteins and apolipoproteins in patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and chronic hepatitis C (alone or simultaneously). Patients in the group NASH without chronic hepatitis C were characterized by the highest serum levels of cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceride, apoB and decreased level of apoA. Patients with both chronic hepatitis C and NASH had also dyslipidemia, but not as severe as NASH alone patients, probably because of the impaired synthetic function of hepatocytes.

Keywords: steatohepatitis, chronic hepatitis C, apolipoproteins, dyslipidemia

Введение

Под термином жировая болезнь печени (ЖБП) понимают накопление липидов и формирование жировых включений в цитоплазме гепатоцитов, часто сопровождаемое гепатомегалией. В случае присоединения к стеатозу цитолиза гепатоцитов и при исключении злоупотребления алкоголем в анамнезе состояние трактуют как неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) — I и II стадии по классификации В.С. Савельева, В.А. Петухова [1, 2].

По данным лонгитюдных исследований [3] у трети пациентов со стеатозом печени развивается стеатогепатит (II стадия). У 20–40% больных дальнейшая прогрессия НАСГ может привести к фиброзу печени и циррозу [4, 5] (III и IV стадия ЖБП), соизмеримого по частоте и степени тяжести с циррозом печени, обусловленным гепатитом С [6].

Основным метаболическим нарушением, лежащим в основе неалкогольной ЖБП и НАСГ, является инсулинорезистентность [7], которая может быть обусловле-

на различными факторами внешней среды, включая образ жизни, в частности гиперкалорийную диету и низкую физическую активность, результирующие избыточной массой тела и центральным ожирением [8, 9].

Распространённость стеатоза в общей популяции составляет около 20%, в то время как у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХГС) при исключении всех дополнительных стеатогенных кофакторов доходит до 50% [10, 11], т.е. в 2,5 раза выше, чем в общей популяции. Объяснение этому факту связано с тем, что ХГС способен индуцировать стеатоз по двум механизмам. Первый механизм — «метаболический», включающий, в первую очередь, инсулинорезистентность. Второй механизм — «вирусный», связанный с прямым цитопатическим действием вируса гепатита С (HCV), преимущественно генотипа 3 [12, 13], при котором вероятность стеатоза возрастает втрое [14]. Подобное деление несколько условно, поскольку метаболический стеатоз при ХГС косвенно связан с вирусным действием — с его дисрегуляцией метаболизма.

Конкретные молекулярные процессы каждого из путей развития ЖБП могут различаться в зависимости от генотипа HCV. В то же время патогенез стеатоза печени, обусловленного инсулинорезистентностью, во многом общий у людей, инфицированных и не инфицированных HCV.

Ответственный за ведение переписки —

Ольга Олеговна Голик —

тел 8-927-696-46-91 (com),

(846) 279-50-54 (дом)

e-mail marinakom@yandex.ru golik000@yandex.ru

Цель исследования. Сопоставление метаболических показателей больных сочетанной патологией НАСГ+ХГС и изолированного НАСГ или ХГС.

Материалы и методы

Среди пациентов Самарского областного гепатологического центра на базе кафедры инфекционных болезней СамГМУ обследованы три группы больных. В первую группу вошли пациенты с неалкогольной ЖБП, $n=51$ человек, 29 мужчин и 22 женщины. Во вторую группу вошли больные ХГС без признаков стеатогепатита, $n=54$ человека, 30 мужчин и 24 женщины. В третью группу вошли больные ХГС, осложнённым ЖБП, $n=140$ человек, 78 мужчин и 62 женщины. Возраст всех больных составил от 25 до 49 лет; в группах с первой по третью, соответственно: $39,8 \pm 0,87$ лет, $39,2 \pm 0,88$ лет, $37,4 \pm 0,56$ лет. Группу контроля составили 100 человек в возрасте $36,9 \pm 1,04$ года (от 18 до 58 лет).

Диагнозы верифицированы на основании анамнеза, клинической картины заболевания, инструментальных и лабораторных данных.

Всем больным выполняли УЗИ органов брюшной полости. Использовали сканер Toshiba 370A Power vision 6000, с двумя мультисекторными датчиками (конвексный 3,0–6,0 МГц и линейный 6,0–11,0 МГц). Часть исследований проводили на ультразвуковом сканере Sonoace X8 с применением технологии Dynamic MRTM, позволяющей представлять базовое двумерное изображение в реальном времени с оптимальной контрастностью и четкостью изображения. Оценивали размеры печени, контуры печени, звукопроводимость, углы печени, эхо-структуру (однородность, диффузную неоднородность, зернистость), эхогенность, сосудистый рисунок (печёночных вен), перипортальный рисунок, размеры селезёнки, скорость кровотока в воротной вене.

Для подтверждения НАСГ проводили гистологическое исследование биопсийного материала (столбики ткани печени длиной от 1,5 до 2,5 см) с окраской гематоксилином и пикрофуксином по Ван-Гизону. Пункционную биопсию выполняли 40% обследованных.

Этиологию HCV-инфекции подтверждали с помощью скрининговых тест-систем иммуноферментного анализа НПО «Диагностические системы» (г. Нижний Новгород) и «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Определение РНК HCV проводили методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени с помощью комплекта реагентов «АмплиСенс HCV-Мониторинг-FRT» (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора – г. Москва). Проведение реакции амплификации, анализ и учёт результатов проводили при помощи прибора IQ iCyber (BioRad, США).

Исследование липидного спектра и функциональных проб печени в сыворотке крови проводили на автоматическом биохимическом анализаторе «Hitachi – 902» фирмы «Roch-Diagnostics», производства Японии с помощью коммерческого набора реактивов фирмы «Roch-Diagnostics» (Швейцария).

Статистический анализ данных проводили с помо-

щью пакета SPSS 11.5. Выполняли анализ таблиц сопряжённости для качественных признаков с расчетом критерия χ^2 . Для сравнения количественных признаков в группах применяли критерий Мана–Уитни–Вилкоксона и двухфакторный дисперсионный анализ. Оценка закона распределения признаков с помощью критерия Шапиро–Уилка во многих случаях показала статистически значимые отличия от нормальности, в то же время исследование формы распределения графо-аналитическим способом (по гистограммам и по показателям асимметрии и эксцесса) не выявило значительных выбросов, что оправдывает сочетание параметрических и непараметрических методов сравнения. Количественные признаки в работе представлены в виде среднего и его ошибки ($M \pm m$).

Результаты и обсуждение

Поскольку по данным литературы стеатоз и НАСГ часто ассоциированы с инсулинорезистентностью, на первом этапе мы изучили основные проявления нарушений метаболизма у обследованных больных в соответствии с критериями метаболического синдрома Международной федерации диабета (IDF) [15]. Эти критерии учитывают следующие признаки:

- центральное ожирение (окружность талии свыше 94 см у мужчин и свыше 80 см у женщин для европейцев или индекс массы тела более 30 кг/м^2);
- повышенные триглицериды сыворотки крови (свыше $1,7 \text{ ммоль/л}$);
- сниженный холестерин ЛПВП сыворотки крови (менее $1,03 \text{ ммоль/л}$ для мужчин и менее $1,29 \text{ ммоль/л}$ для женщин)
- повышенное артериальное давление ($\text{АД}_{\text{сис}} \geq 130 \text{ мм рт.ст.}$ или $\text{АД}_{\text{диаст}} \geq 85 \text{ мм рт.ст.}$)
- повышенная концентрация глюкозы сыворотки крови ($\geq 5,6 \text{ ммоль/л}$) или ранее диагностированный сахарный диабет II типа.

Среди обследованных нами больных (табл. 1) центральное ожирение встречалось чаще всего в группе НАСГ (группа 1) — 69,4%, реже в группах ХГС без признаков жировой инфильтрации (группа 2) и ХГС + НАСГ (группа 3), соответственно 63,7% и 47,9%. Артериальная гипертензия отмечена у половины больных НАСГ, как изолированного, так и в сочетании с ХГС и почти не встречалась у больных только ХГС. Концентрация глюкозы, превышающая порог $5,6 \text{ ммоль/л}$ чаще всего была в группе 1 (60,8%), реже в группе 3 (27,1%) и только у одного человека (1,9%) в группе 2. По критериям IDF — центральное ожирение плюс два других признака — метаболический синдром реже всего отмечался в группе 1 — 5,6%, почти у половины больных группы ХГС + НАСГ — 46,4% и чаще всего у больных НАСГ — 78,4%.

Количественные параметры метаболизма обследованных больных и здоровых доноров представлены в табл. 2 и на рис 1. Приведены сравнения трёх групп больных друг с другом, а также уровень значимости эффекта взаимодействия по данным 2-факторного дисперсионного анализа. В качестве факторов рассматривали наличие или отсутствие ХГС и НАСГ. Соответственно у здоро-

**Таблица 1. Проявления метаболического синдрома
в различных группах обследованных больных (абс., %)**

Признаки	НАСГ, группа 1 n=51 чел	ХГС, группа 2 n=54 чел	ХГС + НАСГ, группа 3 n=140 чел
Центральное ожирение	34 (69,4%)	29 (63,7%)	67 (47,9%)
Избыточная масса тела	21 (41,2%)	5 (9,3%)	16 (11,4%)
Повышенные триглицериды	51 (100,0%)	6 (11,1%)	126 (90,0%)
Сниженный холестерин ЛПВП	32 (62,8%)	21 (38,09%)	124 (88,6%)
Артериальная гипертензия	29 (56,9%)	2 (3,7%)	70 (50,0%)
Повышенная концентрация глюкозы (>5,6 ммоль/л)	31 (60,8%)	1 (1,9%)	38 (27,1%)
Метаболический синдром по классификации IDF	40 (78,4%)	3 (5,6%)	65 (46,4%)

**Таблица 2. Биохимические показатели сыворотки крови
в различных группах обследованных больных и у здоровых доноров (M±m)**

Показатели	Контрольная группа, n=100 чел	НАСГ, группа 1 n=51 чел	ХГС, группа 2 n=54 чел	ХГС + НАСГ, группа 3 n=140 чел	Статистическая значимость отличий групп, p			
					1–2	2–3	1–3	взаимодей- ствие*
Общий холестерин, ммоль/л	4,50±0,10	7,12±0,13	4,81±0,09	5,39±0,04	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,55±0,02	2,67±0,05	1,48±0,03	2,32±0,03	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,30±0,02	1,09±0,03	1,21±0,03	0,87±0,02	0,002	<0,001	<0,001	0,004
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,50±0,10	4,83±0,11	2,93±0,10	3,47±0,04	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Коэффициент атерогенности	2,52±0,09	5,66±0,17	3,11±0,13	5,38±0,09	<0,001	<0,001	0,094	<0,001
АпоА, г/л	1,45±0,03	1,18±0,03	1,45±0,04	1,02±0,02	<0,001	<0,001	<0,001	0,008
АпоВ, г/л	1,00±0,02	1,39±0,06	1,04±0,04	1,35±0,03	<0,001	<0,001	0,785	0,294
Соотношение апоВ/А	0,73±0,02	1,23±0,06	0,77±0,05	1,40±0,04	<0,001	<0,001	0,035	0,163
АЛТ, Е/л	24,57±0,77	91,59±6,06	115,63±8,86	120,12±4,15	0,105	0,291	0,001	<0,001
АсАТ, Е/л	18,16±0,53	75,83±4,90	85,79±6,28	92,94±2,86	0,390	0,158	0,002	<0,001
Щелочная фосфатаза, Е/л	124,54±2,46	187,64±6,99	165,70±8,28	211,83±5,31	0,051	<0,001	0,011	0,167
ГГТП, Е/л	29,10±1,38	75,96±2,86	50,26±3,07	82,72±1,71	<0,001	<0,001	0,063	0,001
Билирубин, мкмоль/л	14,43±0,31	16,55±0,45	13,62±0,47	16,73±0,40	<0,001	<0,001	0,917	0,278
Глюкоза, ммоль/л	4,36±0,04	5,96±0,16	4,47±0,09	5,17±0,09	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Тимоловая проба, ед	2,52±0,07	4,96±0,20	5,58±0,24	6,54±0,15	0,035	0,002	<0,001	<0,001
Общий белок, г/л	72,98±0,70	73,68±1,03	72,70±1,05	74,59±0,64	0,325	0,147	0,531	0,495
Альбумин, %	61,84±0,34	61,41±0,48	53,63±0,39	51,54±0,39	<0,001	0,001	<0,001	0,073
□-Глобулины, %	18,44±0,21	17,96±0,27	21,61±0,32	22,93±0,39	<0,001	0,003	<0,001	0,023

Примечание: в столбце взаимодействие приведены значения эффекта взаимодействия по данным двухфакторного дисперсионного анализа.

вых доноров оба фактора отсутствуют, а у больных ХГС + НАСГ оба присутствуют.

Наиболее выраженная дислипидемия отмечена в группе НАСГ. У этих больных самый высокий уровень общего холестерина в сыворотке крови — 7,12±0,13 ммоль/л, достоверно отличающийся от обследованных во всех остальных группах (4,50±0,10 ммоль/л у здоровых доноров, 4,81±0,09 ммоль/л в группе 2 и 5,39±0,04

ммоль/л в группе 3). В данной группе концентрация общего холестерина в сыворотке крови превышает референтные границы нормы более чем у 80% больных, в то время как в остальных группах превышение границ нормы наблюдали не более чем в 10% случаев. Фракция холестерина ЛПНП у больных НАСГ превышает референтный предел 4,1 ммоль/л в 78,4% случаев и составляет в среднем 4,83±0,11 ммоль/л, что высокосignificantly отличается

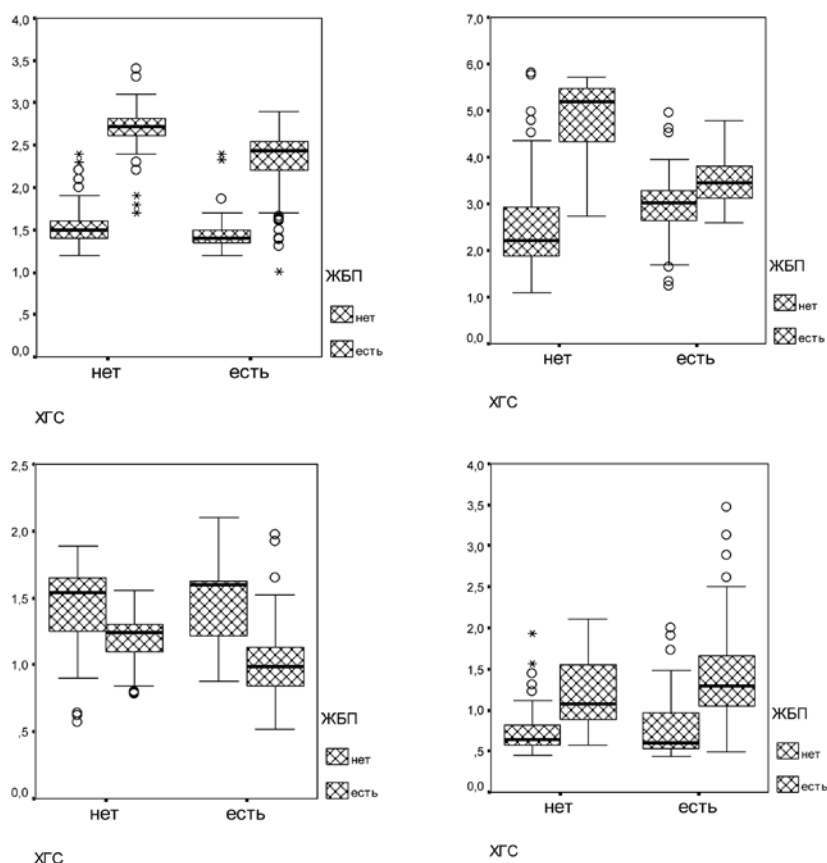


Рис.1. Показатели липидного обмена при различных сочетаниях НАСГ и ХГС
(центральная линия — медиана, границы прямоугольников — квартили)

ся от всех остальных групп. Как следствие, коэффициент атерогенности у больных с жировой инфильтрацией печени самый высокий и составляет $5,66 \pm 0,17$ в группе 1 и $5,38 \pm 0,09$ в группе 3 ($p > 0,05$ при сравнении этих групп друг с другом и $p < 0,001$ в сравнении с группами контроля и группой 2).

Триглицериды оказались повышенными в группе 1 у всех больных и составили в среднем $2,67 \pm 0,05$ ммоль/л. Несколько меньшие (но превышающие порог $1,7$ ммоль/л в 90% случаев) значения триглицеридов отмечены в группе ХГС + НАСГ — $2,32 \pm 0,03$ ммоль/л. В контрольной группе и в группе 2 это превышение отмечено соответственно в 22,0% и 11,1% случаев.

Исследование двух аполипротеинов — апоА и апоВ — в различных группах выявило следующие особенности. Содержание апоА в сыворотке крови больных ХГС не отличалось от группы контроля и составило $1,45 \pm 0,04$ г/л. В обеих группах больных НАСГ (1 и 3) концентрация апоА оказалась сниженной и составила соответственно $1,02 \pm 0,02$ г/л и $1,18 \pm 0,03$ г/л ($p < 0,001$ как по сравнению с контролем, так и между собой, $p = 0,008$ для эффекта взаимодействия ХГС и НАСГ). Противоположные по направлению изменения результаты получены для концентрации апоВ. У здоровых людей и у больных групп 2 концентрации апоВ составили $1,00 \pm 0,02$ и $1,04 \pm 0,04$

г/л ($p > 0,05$), а у больных групп 1 и 3, соответственно — $1,39 \pm 0,06$ и $1,35 \pm 0,03$ г/л ($p > 0,05$ при сравнении друг с другом, $p < 0,001$ по сравнению с группой контроля).

Синдром цитолиза в той или иной степени присутствовал во всех группах больных. Этот факт служит подтверждением II стадии ЖБП в группе 1. Активность АлАТ в группах 1 и 2 укладывалась в пределы 1,5 норм у трети больных и составила в среднем $91,59 \pm 6,06$ и $115,63 \pm 8,86$ Е/л, соответственно ($p > 0,05$ при сравнении друг с другом и $p < 0,001$ при сравнении с контролем). Среди больных ХГС с жировой инфильтрацией печени активность АлАТ $< 1,5$ норм отмечена только у 8,6% человек, у 48,6% повышение находилось в диапазоне 1,5–3 норм и у 42,9% в диапазоне 3–5 норм, активность АлАТ в данной группе в среднем составила $120,12 \pm 4,15$ Е/л. Для АсАТ картина оказалась аналогичной при несколько меньшей активности данной аминотрансферазы у всех обследованных, соотношение АлАТ/АсАТ ни у кого не превышало 2.

У 80% больных с жировой инфильтрацией печени (группы 1 и 3) отмечены повышенные активности щелочной фосфатазы, однако не превосходящие нормальные границы более чем вдвое, средние значения в группах составили соответственно $187,64 \pm 6,99$ и $211,83 \pm 5,31$ Е/л ($p = 0,011$ при сравнении групп друг с другом и $p < 0,001$ при сравнении с контролем). У больных только ХГС по-

добное повышение наблюдали в половине случаев, а в группе здоровых доноров у 17% обследованных (менее чем в 1,5 раза от верхней границы нормы). Эффекта взаимодействия ХГС и НАСГ по данным двухфакторного дисперсионного анализа не обнаружено. Активность γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) также была повышена во всех группах больных, причем наиболее значительное повышение наблюдали у пациентов с НАСГ (группы 1 и 3), активность ГГТП свыше 2 норм отмечена в 13,7% и 15,7% случаев, соответственно.

Билирубин и общий белок во всех группах пациентов не отличался от значений у здоровых людей и соответствовал референтным границам нормы. В то же время процентное содержание альбумина в сыворотке крови больных ХГС (группы 2 и 3) было примерно на 10% ниже, чем у обследованных без ХГС (здоровых и группа 1). Фракция γ -глобулинов, наоборот, была самой высокой у больных ХГС.

Концентрация глюкозы в сыворотке крови соответствовала норме у здоровых доноров и в группе 1 и была несколько повышенной у больных НАСГ — $5,96 \pm 0,16$ ммоль/л, что являлось одним из проявлений метаболического синдрома у части больных.

Выводы

1. Изменения метаболизма в виде повышения концентрации общего холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов и апоВ и снижение апоА наблюдались у пациентов всех трёх групп сравнения. Более выражены они оказались у больных НАСГ без ХГС.

2. Особенностью липидного профиля сыворотки крови больных ХГС с жировой инфильтрацией печени по сравнению с группой НАСГ является не столь выраженное повышение концентрации триглицеридов и холестерина ЛПНП. Это может быть связано со снижением синтетической функции печени в результате цитолиза гепатоцитов. ■

Литература:

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М: Гэотар-мед; 2002.
2. Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Петухов В.А. Липидный дистресс-синдром в хирургии. Бюл. exper. биол 1999; 127(6): 604–11.
3. Harrison S.A., Torgerson S., Hayashi P.H. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. Am J Gastroenterol 2003; 98:2042–47.
4. Teli M.R., James O.F., Burt A.D., Bennett M.K., Day C.P. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. Hepatology 1995; 22: 1714–9.
5. Matteoni C.A., Younossi Z.M., Gramlich T., Boparai N., Liu Y.C., McCullough A.J. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. Gastroenterology 1999; 116: 1413–9.
6. Hui J.M., Kench J.G., Chitturi S. et al. Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. Hepatology 2003; 38(2): 420–7.
7. Sanyal A.J., Campbell-Sargent C., Mirshahi F. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Association of insulin resistance with mitochondrial abnormalities. Gastroenterology 2001; 120: 1183–92.
8. Marchesini G., Brizi M., Morselli-Labate A.M. et al. Association of nonalcoholic liver disease with insulin resistance. Am J Med 1999; 107(5): 450–5.
9. Marceau P., Biron S., Hould F.S. et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. J Clin Endo Metab 1999; 84: 1513–7.
10. Hourigan L.F., Macdonald G.A., Purdie D. et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. Hepatology 1999; 29: 1215–19.
11. Poynard T., Ratziu V., McHutchison J., et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. Hepatology. 2003; 38: 75–85.
12. Bedossa P., Moucari R., Chelbi E., Evidence for a role of nonalcoholic steatohepatitis in hepatitis C: a prospective study. Hepatology 2007; 46: 380–87.
13. Rubbia-Brandt L., Quadri R., Abid K., et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. J Hepatol. 2000; 33: 106–15.
14. Abid K., Pazienza V., De Gottardi A. et al. An in vitro model of hepatitis C virus genotype 3a-associated triglycerides accumulation. J Hepatol. 2005; 42: 744–51.
15. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome -- a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med. 2006; 23(5): 469–80.

Состояние желчевыводящей системы при хронических гепатитах различной этиологии

Валентина Л. О. – ассистент кафедры терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, г. Томск
Шахрай Д. В. – врач-терапевт, г. Томск **Белобородова Е. В.** – д.м.н., заведующий кафедрой терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, г. Томск

И. О. Гибадулина – врач-терапевт, г. Томск **М. А. Чернова** – старший лаборант биохимической лаборатории МЛПУ Медико-санитарная часть №2, г. Томск.

И. В. Захаренко – врач-терапевт Муниципального учреждения "Городская больница №1", г. Нижневартовск **Д. В. Чвырина** – аспирант кафедры терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, г. Томск **Е. С. Моргунов** – студент 5го курса Лечебного факультета ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, г. Томск

Condition bile system at chronic hepatitises of a various etiology

Ostanko V.L., Shakhray D.V., Beloborodova E.V., Gibadulina I.O., Beloborodova E.I., Chernova M.A., Zakharenko I.V., Cheviring D.V., Morgunov E.S.

Резюме

Представлены результаты ультразвукового исследования печени и желчевыводящих путей, радиологического исследования печени и желчных протоков посредством гепатобилисцинтиграфии, фракционного хроматического минутированного дуоденального зондирования с биохимическим исследованием состава пузырной желчи у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и при сопутствующем злоупотреблении алкоголем. Нарушения желчевыделения были диагностированы в 99% случаев, нарушения биохимии пузырной желчи – в 100% (в сторону ее литогенности). Степень изменения основных биохимических показателей пузырной желчи зависела от этиологии заболевания и типа нарушения желчеотделения. Полученные данные необходимо учитывать в лечебной тактике ведения пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и при сочетанной этиологии.

Ключевые слова: хронический гепатит, билиарная система, биохимический состав пузырной желчи

Summary

is presented results of the ultrasonic study liver and bile ways, radiological of the study liver and bilious channel by means of hepatobilescentigraphy, fractious chromatic minutes duodenal of the flexing with biochemical study of the composition gall bile beside patient with chronic viral hepatitis C and with patient to abuse of alcohol. It is installed that signs of the breach current of bile were diagnosed in 99%, breach to biochemistries gall bile in 100% events (aside its litogenesis). The degree of the change the main biochemical factors gall bile depended on etiology diseases and types duskiness of bile ways. Got given necessary to take into account in the treatment patient with chronic virus hepatitis C and by mixed etiology.

Key words: chronic virus hepatitis C, biliary system, flexing of duodenal, biochemical composition gall bile

Введение

На сегодняшний день одной из наиболее актуальных проблем современной гастроэнтерологии является проблема хронических вирусных гепатитов [1, 2]. Наряду с этим Российская Федерация занимает лидирующую позицию в мире по потреблению алкоголя. Ряд авторов доказали быстро прогрессирующее течение хронического гепатита С на фоне по-

вреждающего действия алкоголя, который «провоцирует» активацию HCV-инфекции и приводит к быстрому формированию цирроза печени [3, 4].

Факторами, усугубляющими течение хронических вирусных гепатитов, являются расстройства желчевыделения вследствие функциональных или органических причин, что проявляется чаще развитием гипертензии в желчевыводящей системе, регистрируемой в 75-90% случаев [5, 6, 7]. Одновременно с воспалительными и деструктивными изменениями в печени, происходят изменения в желчных протоках и желчном пузыре. Чаще эти изменения проявляются в виде различных функциональных нарушений. Причем, отмечено, что

Ответственный за ведение переписки -
В.Л. Останко
e-mail: valala@yandex.ru

моторно-кинетические нарушения, как первичные, так и сопутствующие хроническому вирусному гепатиту, проявляют свои патологические свойства гораздо чаще, чем диагностируются, так как часто на ранних этапах протекают без клинической симптоматики [8, 9, 10].

Цель - выявить структуру функциональных расстройств билиарного тракта, биохимического состава пузырной желчи у больных хроническим вирусным гепатитом С и в сочетании со злоупотреблением алкоголя.

Материалы и методы

Обследовано 100 пациентов: 50 больных хроническим вирусным гепатитом С (ХГС) составили 1 группу; 50 – пациентов с хронической HCV-инфекцией в сочетании со злоупотреблением алкоголя составили 2 группу. Контрольную группу составили 50 здоровых добровольцев. Средний возраст был равен $33,4 \pm 6,7$ лет. Соотношение мужчин и женщин – 2:1 соответственно. Дизайн исследования: когортное, проспективное. Пациенты прошли комплексное обследование. Диагноз ХГС выставляли на основании выявления положительных серологических маркеров к HCV-инфекции с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) и положительной полимеразной цепной реакции (ПЦР). Всем пациентам было проведено ультразвуковое исследование печени и желчевыводящих путей по стандартным методикам (сканеры Just Vision-400 фирмы «Toshiba» (Япония) и Logic-400 фирмы «General Electric» (США)) с использованием секторальных и конвексных датчиков с частотой 2,5-5,0 МГц; радиологическое исследование печени и желчных протоков проводили посредством динамической гепатобилисцинтиграфии (гамма-камера Diascan Open фирмы «Siemens» (Германия) с обработкой на компьютерной системе «Супер-Сегамс». Также всем больным было проведено фракционное хроматическое минутированное дуоденальное зондирование с биохимическим исследованием состава пузырной желчи (с определением билирубина, общих липидов, холестерина, фосфолипидов, желчных кислот, а также с подсчетом индексов литогенности). При постановке типа дискинезии желчевыводящих путей использовали классификацию Р.А. Иванченковой [11]. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS 11.5 for Windows. Использованы следующие методы статистического анализа: проверка на нормальность распределения количественных данных проводилась специализированным критерием Шапиро-Вилка. Математическую обработку результатов исследования проводили с использова-

нием описательных статистик: медиана (Me) и интерквартильный размах (в виде 25 и 75 перцентилей, Q1 – Q3) – для данных, не соответствующих нормальному закону распределения; среднее значение (M) и стандартное отклонение (σ) – для нормально распределенных данных. Описание качественных данных проводилось путем построения таблиц сопряженности с указанием абсолютных и относительных (%) частот встречаемости признаков. Для определения достоверности различий качественных признаков использовали анализ таблиц сопряженности (критерий χ^2 Пирсона, а также двусторонний точный тест Фишера в случае, если ожидаемое значение хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности было меньше 5). Для анализа нормально распределенных количественных признаков, при сравнении двух независимых выборок применяли критерий Стьюдента. Для анализа количественных признаков, не подчиняющихся нормальному закону распределения, при сравнении двух независимых выборок применяли критерий Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

При оценке функционального состояния гепатобилиарной системы, а именно использование ультразвукового метода, динамической гепатобилисцинтиграфии и фракционного минутированного дуоденального зондирования, у обследованных пациентов признаки дискинезии желчевыводящих путей были диагностированы у 99 пациентов (99% от всех обследованных больных). Выявленные типы нарушения желчевыводящей системы представлены в таблице (табл.1).

В обеих группах пациентов гипотонически-гипокинетический тип желчевыделения встречался достоверно чаще, чем гипертонически-гиперкинетический (15% и 84% соответственно) ($p < 0,05$). При сравнительном анализе между группами не было получено достоверных отличий в частоте встречаемости типов нарушения желчевыделения. Однако была выявлена тенденция к более частой встречаемости гипертоническо-гиперкинетического типа желчевыделения в группе пациентов с «изолированной» HCV-инфекцией, а гипотоническо-гипокинетического типа – в группе с сочетанной этиологией.

Согласно классификации Р.А. Иванченковой [11] следующим этапом работы было исследование работы сфинктерного аппарата. Как при «изолированной» HCV-инфекции, так и при сопутствующем злоупотреблении алкоголя преобладали пациенты без гипертонуса сфинктера Люткенса – в 2/3 случаев (табл.2).

Таблица 1. Типы дискинезии желчевыводящих путей

Тип дискинезии желчевыводящих путей		ХГС	ХГС+Алк	Всего
		1	2	3
а) гипертонически-гиперкинетический	абс.	9	6	15
	%	18,0	12,0	15,0
б) гипотонически-гипокинетический	абс.	41	43	84
	%	82,0	86,0	84,0
в) нормокинетический-нормотонический	абс.	0	1	1
	%	0,0	2,0	2,0

Точный критерий Фишера 2,48; $p 0,57$; $p_{3a-3b} < 0,05$

**Таблица 2. Состояние сфинктера Люткенса
на фоне гипотоническо-гипокинетического типа дискинезии желчевыводящей системы**

Тип дискинезии желчевыводящих путей		ХГС	ХГС +Алк	всего	p ₁₋₂
		1	2	3	
а) с гипертонусом сфинктера Люткенса	абс.	16	13	29	>0,05
	%	39,0	30,23	33,7	
б) без гипертонуса сфинктера Люткенса	абс.	25	30	55	>0,05
	%	61,0	69,77	66,3	
Всего:	абс.			84	>0,05
	%			100	

Хи-квадрат 1,01; р-а-б 0,358

Таблица 3. Биохимический состав пузырной желчи; М±σ

Показатель	Группа обследованных			Сравнение (критерий Стьюдента)		
	Группа 1 HCV, n=50	Группа 2 HCV+alc, n=50	Группа Контроля, n=50	PHCV - контроль	PHCV+alc) - контроль	PHCV - (HCV+alc)
Холестерин, ммоль/л	4,3±1,3	4,3±1,3	2,3±0,18	<0,001	<0,001	0,825
Билирубин, ммоль/л	610,6±50,2	566,4±59,5	667,8±36,42	<0,001	<0,001	<0,001
Фосфолипиды, ммоль/л	3,3±0,9	2,8±0,7	4,62±0,32	<0,001	<0,001	0,003
Общие липиды, г/л	6,3±0,7	6,1±0,6	7,06±0,66	<0,001	<0,001	0,243
Желчные кислоты, ммоль/л	26,6±1,4	26,0±2,2	28,86±1,2	<0,001	<0,001	0,124
Суммарный дебит желчных кислот, мг/ч	260,7±23,2	250,5±50,1	294,3±12,8	<0,001	<0,001	0,191
Индекс Thomas- Hofmann	1,1±0,1	1,1±0,1	0,73±0,1	<0,001	<0,001	0,006
Индекс Рубенса	1,4±0,4	1,6±0,6	0,5±0,05	<0,001	<0,001	0,028
Индекс Свелла	2,8±0,9	3,3±1,2	0,95±0,06	<0,001	<0,001	0,03
ХХК (индекс Эндрюса)	7±0,8	7,15±1,3	10±0,01	<0,001	<0,001	0,02

Всем больным после проведения фракционного хро-матического минутированного дуоденального зондирования было проведено биохимическое исследование состава пу-зырной желчи (табл. 3).

Нарушение коллоидного состава пузырной желчи были обнаружены у 100% пациентов в сторону ее литогенности в сравнении с группой контроля (p<0,001). Так у пациентов обеих групп были снижены уровни билирубина, фосфолипидов, общих липидов и желчных кислот, и напротив, повышен уровень холестерина с достоверной разницей в сравнении с группой контроля (p<0,001). При сравнительном анализе между группами обращало на себя внимание достоверно более низкое содержание фосфолипидов – одного из основных компонентов, обеспечивающего коллоидную стабильность желчи, у пациентов с сочетанной этиологией заболевания (p<0,05). Учитывая выявленные изменения в ко-

личественном содержании ведущих компонентов пузырной желчи, весьма закономерны были обнаруженные нарушения индексов литогенности. В обеих группах отмечено изменение индексов литогенности со статистической значимостью по отношению к группе контроля (p<0,001). Полученные изменения данных индексов свидетельствовали о высокой литогенности желчи, как при «изолированном» течении хронического вирусного гепатита, так и при сочетанной патологии. В сравнительном анализе между группами у пациентов злоупотребляющих алкоголем при ХГС индексы литогенности Thomas-Hofmann, Рубенса, Свелла, Эндрюса были изменены со статистической значимостью в большей степени в отличие от «изолированного» течения HCV-инфекции (pHCV-HCV+alc<0,001), то есть желчь данных пациентов была более литогенной.

Отдельно по группам была исследована коллоидная

Таблица 4. Зависимость литогенности пузырной желчи от типа дискинезии желчевыводящей системы; $M \pm \sigma$

Индексы литогенности	HCV			HCV+алк			Сравнение (критерий Стьюдента)			
	1	2		1	2		P _{HCV} (1-2)	P _{HCV} (A-B)	P _{HCV+alc} (1-2)	P _{HCV+alc} (A-B)
		A	B		A	B				
ХХК (индекс Эндрюса)	8,2 ± 3,34	5,87 ± 1,89	6,90 ± 2,19	7,38 ± 0,43	5,97 ± 1,64	6,57 ± 1,87	0,06	0,13	<0,001	0,34
Индекс Свела	1,78 ± 0,63	3,09 ± 0,21	3,07 ± 0,94	2,12 ± 0,42	3,38 ± 1,10	3,54 ± 1,18	<0,001	0,91	<0,001	0,69
Индекс Thomas-Hoffmann	1,01 ± 0,05	1,1 ± 0,07	1,11 ± 0,08	1,08 ± 0,04	1,12 ± 0,04	1,14 ± 0,07	<0,001	0,69	0,04	0,56
Индекс Рубенса	0,9 ± 0,32	1,52 ± 0,12	1,47 ± 0,42	1,06 ± 0,20	1,66 ± 0,53	1,70 ± 0,57	<0,001	0,58	0,01	0,83

Примечание: 1 - гипертоническо-гиперкинетическая форма дискинезии желчевыводящих путей, 2 - гипотоническо-гипокинетическая форма дискинезии желчевыводящих путей, А – с гипертономусом сфинктера Одди, В – без гипертономуса сфинктера Одди;

стабильность желчи в зависимости от типа дискинезии желчевыводящей системы (табл. 4).

На основании полученных данных статистически значимо было установлено, что желчь является более литогенной при гипотоническо-гипокинетической форме дискинезии желчевыводящей системы, чем при гипертоническо-гиперкинетическом типе, как у пациентов с «изолированной» HCV-инфекцией, так и при сопутствующем злоупотреблении алкоголя ($p < 0,001$).

Анализ литогенности желчи в зависимости от наличия или отсутствия спазма сфинктера Люткенса не показал статистической разницы в значениях индексов литогенности по группам.

Полученные результаты необходимо учитывать при выборе дифференцированного лечебного подхода, который должен строиться не только в зависимости от этиологии заболевания, но и на основании типа нарушения желчевыделения.

Выводы:

1. Хронические гепатиты как вирусной, так и сочетанной этиологии сопровождаются расстройствами желче-

выводящей системы в 99% случаев. У 2/3 всех больных с достоверной разницей гипотоническо-гипокинетический тип дискинезии желчевыводящей системы выявляется чаще, чем гипертоническо-гиперкинетический.

2. При хронической HCV-инфекции, как «изолированного» генеза, так и при сочетанном поражении, у всех пациентов наблюдается изменение коллоидной стабильности желчи в сторону ее литогенности.

3. Степень изменения биохимических показателей пузырной желчи зависит от этиологии заболевания: желчь более литогенна у пациентов с сочетанным злоупотреблением алкоголя и менее литогенна у пациентов с «изолированным» генезом хронического вирусного гепатита С.

4. Тип дискинезии желчевыводящей системы влияет на литогенность желчи. При гипотоническо-гипокинетической форме желчевыделения зарегистрирована большая литогенность желчи.

Полученные данные необходимо учитывать в лечебной тактике ведения пациентов с «изолированным» хроническим гепатитом С и при сочетанной этиологии. ■

Литература:

- Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей. М: Изд дом М-Вести; 2005.
- Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: Практич.рук: Пер с нем. М: Гэотар Медилдина; 2004.
- Игнатова Т. М. Естественное течение хронической HCV-инфекции. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2002; 2: 20-37.
- Шерлок ПП, Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Пер с англ. М: ГЭОТАР; 2002.
- Михеев С.Н., Гриневич В.В., Кравчук Ю.А. и др. Билиарный сладж: нерешенные вопросы. Лечащий врач 2007; 6: 24-8.
- Волевач Л.В. Биохимические изменения желчи у лиц молодого возраста при различных заболеваниях билиарной системы. Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии 2004; 18: 37-9.
- Волощина Н.Б. Клинико-патогенетическая характеристика поражения внепеченочных желчевыводящих путей при хронических вирусных гепатитах [диссертация]. Новосибирск: 2004; 1-258.
- Максимов В.А. Дуоденальное исследование. М: Медилдина; 1997.
- Палатова Л.Ф., Котельникова Л.П. Взаимосвязь патологии печени и желчных путей. Российский гастроэнтерологический журнал 2000; 2: 78-83.
- Сюткин В.Е., Лопаткина Т.Н., Попова И.В. Факторы риска прогрессирования поражения печени при хроническом гепатите вирусной этиологии. Кремлевская медицина (клинический вестник) 2000; 1: 40-4.
- Иванченко Р.А. Принципы лечения диспепсии при дискинезиях желчевыводящих путей. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии 2004; 1: 26-9.

Эпидемия гриппа А (H¹N¹) в городе Екатеринбурге в 2009 году и организация противоэпидемических мероприятий

Савинова Т. Л. — к.м.н., первый заместитель начальника Управления здравоохранения Администрации г. Екатеринбурга; **Рожкова Л. В.** — к.м.н., заместитель начальника Управления здравоохранения по лечебно-профилактической помощи детям и матерям Администрации г. Екатеринбурга; **Чередниченко А. М.** — д.м.н., профессор кафедры ФПКПП ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Росздрава, г. Екатеринбург; **Царькова С. А.** — д.м.н., профессор кафедры детских инфекционных болезней и клинической иммунологии ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Росздрава, г. Екатеринбург; **Ксенофонтова О. Л.** — к.м.н., главный педиатр Управления здравоохранения, г. Екатеринбург

Outbreak of Swine Influenza A (H¹N¹) in the city of Yekaterinburg in 2009 and Organization of Anti-Epidemic Campaign

Savinova T.L., Rozhkova L.V., Cherednichenko A.M., Tsarkova S.A., Xenofontova O.L.

Грипп, вызванный новым штаммом вируса А (H¹N¹)/Калифорния/04/09 — острая вирусная инфекция, легко передающаяся от человека к человеку.

Новый штамм образовался из человеческого вируса гриппа А (подтип H¹N¹), который в 1918 году вызвал пандемию «испанки» и, частично, из нескольких штаммов вируса гриппа, обычно распространенный только у свиней. Указанный штамм вируса ранее никогда не циркулировал среди людей. Этот вирус не связан с вирусами предыдущих или текущей эпидемиями сезонного гриппа среди людей. В настоящее время вирус гриппа А (H¹N¹)/09 циркулирует во многих странах мира и им может заболеть ребенок любой возрастной группы или взрослый человек.

По данным Роспотребнадзора по Свердловской области, подъем заболеваемости гриппом и острыми респираторными инфекциями (ОРВИ) в Свердловской области установлен с 26.10.2009 по 23.12.2009 года. Зарегистрировано 373303 (8,5% населения) случаев гриппа и ОРВИ (8872,9 на 100 тыс. населения), что привело к превышению среднеевропейских уровней (СМУ) в 2,8 раза (3168,9 на 100 тыс. населения) (рис. 1)

В г. Екатеринбурге с 20.07.2009 зарегистрирована групповая заболеваемость гриппом А(H¹N¹), связанная с прибытием из Великобритании двух организованных групп детей, преимущественно жителей города Екатеринбурга.

Первая группа — г. Оксфорд, прибыли в Екатеринбург 20.07.2009. Группа состояла из 10 человек (9 детей и один взрослый). Из 9 детей — 8 жители Екатеринбурга

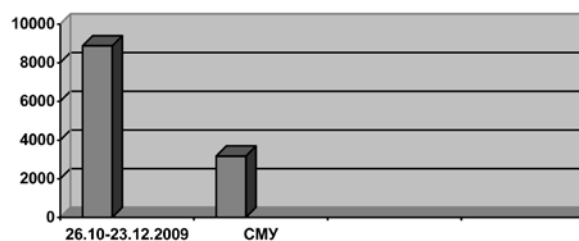


Рис. 1. Уровень заболеваемости гриппом и ОРВИ в Свердловской области в 2009 году в сравнении со среднеевропейским уровнем (СМУ)

и 1 — житель Перми. По Екатеринбургу — трое заболевших — дети 12-13 лет, все трое госпитализированы. Лабораторно обследованы 100% заболевших, у всех выявлена РНК вируса А/Н1-swine.

Вторая группа — г. Портсмут, прибыли в Екатеринбург также 20.07.2009. Группа составила 16 человек (14 детей и 2 взрослых). Из 14 детей — 12 жители Екатеринбурга и двое — жители Свердловской области. Детей с клинической картиной ОРЗ было 11, из них жителей Екатеринбурга — 9. Госпитализированы — 4, в амбулаторных условиях пролечено 5 детей. Лабораторно обследованы 9 больных. Выявлена РНК вируса А/Н1-swine у всех детей.

Лабораторная диагностика проводилась в трех независимых лабораториях (Роспотребнадзора по Свердловской области, Клинико-диагностического центра и референс — лабораториях Москвы, Новосибирска).

В течение августа 2009 года в Екатеринбурге были зарегистрированы спорадические случаи гриппа А (H¹N¹) у лиц, прибывших из — за рубежа. Всего выявлено 20 больных, у которых был лабораторно подтвержден диагноз гриппа А (H¹N¹). В их числе 11 детей, прибывших из Великобритании в составе организованных групп и 5 контактных по ним жителей Екатеринбурга.

Ответственный за ведение переписки -
Рожкова Лариса Викторовна,
620075, г. Екатеринбург, ул. Тургенева, 19
тел.: (343) 355-39-45,
8-912-23-59-073,
e-mail: lvr@e-zdrav.ru

**Таблица 1. Возрастная структура заболеваемости гриппом, ОРВИ
и высокопатогенным гриппом А (H1N1)**

Возраст	Грипп и ОРВИ, %	Грипп А/H1N1/09, %
До 2 лет	12,4	5,2
От 3-6 лет	18,3	7,1
От 7-14 лет	26,7	33,0
От 15-17 лет	6,9	6,6
Старше 17 лет	35,7	-
От 18-39 лет	-	38,6
От 40-64 года	-	17,7
65 лет и старше	-	3,9

**Таблица 2. Показатели заболеваемости гриппом А (H1N1)
и их динамика за 9 недель**

Недели эпидемиологической заболеваемости	Абсолют- ное число заболев- ших	Показатель на 100 тыс. населения /рост (снижение) по отношению к прошлой неделе	Превы- шение эпид. порога по контингенту «все жители»	Возраст заболевших
26.10– 01.11.2009 (1)	8 773	650 на 100 тыс. / 1,73	На 23%	Дети школьного возраста – 82%
02.11– 08.11.2009 (2)	16 716	1240 на 100 тыс. /1,85	В 2,8 раза	Дети школьного возраста – 33% Дошкольники – 34%, подростки – 9%, Взрослые – 24%
09.11– 15.11.2009 (3)	23 728	1700 на 100 тыс. /1,4	В 4,3 раза	Значительное возрастание доли взрослых среди заболевших – 52% Дальнейшее снижение заболеваемости школьников, незначительный рост заболеваемости дошкольников.
16.11 - 22.11.2009 (4)	18 902	1 400 на 100 тыс./снижение на 18%	В 3,3 раза	Тенденция прошлой недели -
23.11– 29.11.2009 (5)	13 180	979 на 100 тыс./снижение на 30,2%	В 2 раза	Детское и взрослое население в структуре заболевших представлено поровну
30.11– 06.12.2009 (6)	11 443	844 на 100 тыс./снижение на 13%	На 64% (школь-ники – в 2,5 раза)	На фоне общего снижения заболеваемости вновь отмечен рост числа заболевших детей за счет школьников Снижение заболеваемости взрослого населения, в структуре заболевших – 34%
07.12– 13.12.2009 (7)	11 896	882 на 100 тыс./повышение на 4,3%	По категории «все жители» 1,5 раза, дети с 7 до 14 лет – в 3 раза	Дети составляют 70% в структуре заболевших
14.12– 20.12.2009 (8)	9 702	724 на 100	По	Дети в структуре заболевших

		тыс./снижение на 17%	категории все жители на 33,6% дети с 7 до 14 лет – в 1,5 раза.	составляют 70%.
21.12– 28.12.2009 (9)	7 244	540 на 100 тыс./снижение на 26%	Снижение по категории все жители на 1,3%	Дети в структуре заболевших составляют 65%
Итого 9 недель	121594 – 9% населения города			

В Свердловской области пик эпидемии продолжался в течение 4 недель (с 09.11.2009 по 06.12.2009), когда в эпидемический процесс было вовлечено 67% (241217 человек) от общего количества зарегистрированных случаев гриппа и ОРВИ в период эпидемического неблагополучия. Возрастная структура заболеваемости гриппом, ОРВИ и высокопатогенным гриппом А (H¹N¹) приведена в табл. 1.

В возрастной структуре заболеваемости в обеих группах преобладали дети от 7 до 14 лет и взрослые в возрасте 18-39 лет.

По степени тяжести больные гриппом и ОРВИ распределились следующим образом: 6,9% - легкая, 85,2% - средняя степень тяжести, 7,9% - тяжелая.

Эпидемическая заболеваемость гриппом и ОРВИ в Екатеринбурге регистрировалась в течение 9 недель (табл. 2).

Согласно данным официальной регистрации, за 9 недель эпидемии гриппом и ОРВИ переболело около 10 % населения Екатеринбурга. Пик заболеваемости пройден на третьей неделе, когда заболеваемость превышала средний многолетний уровень за 5 лет (2004-2008 годы) более, чем в 5 раз. Однако тяжесть заболевших больных на 4 и 5 неделях.

В течение всего периода эпидемии проводили выборочное вирусологическое обследование (только тяжелых больных гриппом). В подавляющем большинстве случаев выявляли вирус А (H¹N¹). По состоянию на 28.12.2009 официально было зарегистрировано 368 случаев заболевания этой инфекцией, в том числе 228 взрослых, 140 детей.

Зафиксировано 12 случаев групповой заболеваемости в закрытых учреждениях и общежитиях (табл.3).

Таким образом, во всех случаях групповой заболеваемости идентифицирован возбудитель – вирус гриппа А (H¹N¹).

С начала эпидемического подъема заболеваемости, т.е. за 9 недель, в стационары города с диагнозами острой респираторной патологии поступило 5 479 больных (4,5% от числа заболевших), в том числе с пневмониями – 2 766 (50%) (для сравнения – обычно в год госпитализируются чуть более 3000 человек).

Грипп А (H¹N¹) удивил своей избирательностью по тяжести заболевания. Так, тяжелые формы гриппа чаще демонстрировали женщины. Обратила на себя внимание тропность этого вируса гриппа к беременным женщинам и уязвимее всего оказались беременные в третьем триместре беременности.

Таблица 3. Групповая заболеваемость, зарегистрированная в г. Екатеринбурге

№ п/п	Название учреждения	Количество заболевших (абс.)	Выделение в группе вируса А (H ¹ N ¹)
1.	Общежития лесотехнической академии	16 человек	Выделен вирус А (H ¹ N ¹)
2.	Школа милиции	8 человек	Выделен вирус А (H ¹ N ¹)
3.	Детский дом №1	3 госпитализированных	Выделен вирус А (H ¹ N ¹)
4.	Детский дом №7	15 госпитализированы	Выделен вирус А (H ¹ N ¹)
5.	Суворовское училище	24 госпитализированы	Выделен вирус А (H ¹ N ¹)
6.	Общежитие Юридической академии	62 больных - амбулаторных	Выделен вирус А (H ¹ N ¹)
7.	Детский дом в Малом Истоке	10 госпитализировано	Выделен вирус А (H ¹ N ¹)
8.	Дом ребенка № 6	34 госпитализировано	Выделен вирус А (H ¹ N ¹)
9.	Дом ребенка № 5	14 госпитализировано	Выделен вирус А (H ¹ N ¹)
10.	Дом ребенка для детей-инвалидов	7 госпитализировано	Выделен вирус А (H ¹ N ¹)
11.	Приют «Отрада»	3 госпитализировано	Выделен вирус А (H ¹ N ¹)
12.	Приют «Каравелла»	4 госпитализировано	Выделен вирус А (H ¹ N ¹)
13.	Гематологическое отделение ЦГБ № 7	7 больных, в том числе – 5 пневмоний	Выделен вирус А (H ¹ N ¹)

**Таблица 4. Клинические и лабораторные данные
у больных пневмонией**

Симптомы, показатели	При поступлении	При выписке	p
Озноб	0,63 (0,51-0,75)	0,0	<0,00001
Кашель	0,96 (0,9-1,0)	0,79 (0,69-0,89)	<0,004
Мокрота:			
• слизистая	0,36 (0,24-0,48)	0,28 (0,17-0,39)	-
• слизисто-гнойная	0,10 (0,03-0,18)	0,03 (-0,01-0,07)	-
• гнойная	0,21 (0,11-0,31)	0,01 (-0,01-0,04)	<0,0003
Кровохарканье	0,04 (-0,01-0,1)	0,0	-
Боль в грудной клетке			
• при дыхании	0,67 (0,10-0,29)	0,0	<0,0001
• при кашле	0,28 (0,17-0,39)	0,01 (-0,01-0,04)	<0,0001
Одышка	0,78 (0,67-0,88)	0,34 (0,23-0,46)	<0,0001
Тошнота	0,13 (0,05-0,22)	0,0	<0,002
Рвота	0,03 (-0,01-0,07)	0,0	-
Головная боль	0,49 (0,37-0,62)	0,0	<0,0001
Состояние			
• удовлетворительное	0,00 (0,00-0,00)	0,97 (0,93-1,01)	<0,0001
• средней степени тяжести	0,45 (0,33-0,57)	0,00 (0,00-0,00)	<0,0001
• тяжелое	0,45 (0,33-0,57)	0,03 (-0,01-0,07)	<0,0001
• крайне тяжелое	0,09 (0,02-0,16)	0,00 (0,00-0,00)	<0,0001
Температура тела, С ⁰	38,6±0,7	36,6±0,4	<0,0001
Частота дыхания (мин)	26,5±7,0	18,4±2,6	<0,0001
Частота сердечных сокращений (мин)	95,8±22,3	83,3±15,4	<0,0001
SpO ₂ , %	88,6±10,0	95,4±2,3	<0,0001
Анализ крови			
• лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,7±4,4	7,6±2,6	-
• палочкоядерные, 10 ⁹ /л	0,76±1,23	0,16±0,23	<0,0001
• СОЭ, мм/час	25,1±12,3	26,9±12,5	-

Этот грипп отличался тяжестью пневмоний, развивающихся порой молниеносно и имеющих свои особенности:

- 1) пневмония чаще была двухсторонней,
- 2) поражение легких было настолько массивным, что страдали несколько сегментов в разных долях легкого,
- 3) некоторые больные в течение суток от начала заболевания требовали перевода на ИВЛ.

Приводим основные клинические и лабораторные данные больных (67 пациентов), перенесших грипп, осложненный пневмонией во время эпидемической заболеваемости ОРВИ-гриппом в г. Екатеринбурге (табл.4)

Типичными клиническими симптомами у больных пневмонией, развившейся, как осложнение гриппа были озноб, непродуктивный кашель, боль в грудной клетке при дыхании, одышка. Подавляющее большинство пациентов были (60 из 67) госпитализированы в состоянии средней тяжести и тяжелом с признаками выраженной

дыхательной недостаточности (ДП). При госпитализации в анализе периферической крови отмечали палочкоядерный сдвиг при нормальном содержании лейкоцитов и значительного повышения СОЭ. Рентгенологическое обследование органов грудной клетки, проведенное через 1,1±0,5 суток после госпитализации, установило двухстороннее поражение легочной ткани у 60 больных (0,90:95% ДИ 0,82-0,97). В результате лечения через 14,8±8,1 суток симптомы пневмонии регрессировали, была отмечена положительная динамика лабораторных показателей. При выписке из стационара сохранялись изменения в легочной ткани почти у всех больных (у 55 больных из 61 обследованных), что потребовало дальнейшего наблюдения в амбулаторных условиях у пульмонолога. Этим больным после выписки из стационара был рекомендован прием N-ацетилцистеина сроком до 6 мес. в связи с доказанным антиоксидантным действием данного препарата.

Обследование и лечение больных гриппом А(Н¹Н¹), осложненного пневмонией, имело следующий вид (табл. 5)

Максимальное число госпитализированных пациентов регистрировалось на 5 неделе эпидемии. В течение всего периода эпидемии большую часть больных (до 75%) составляли взрослые, у них чаще развивалась тяжелая форма болезни, сопровождавшаяся развитием пневмонии, дыхательной недостаточностью и необходимостью проведения ИВЛ.

Зафиксировано 18 летальных исходов у больных с диагнозом грипп А(Н¹Н¹), двусторонняя пневмония, в том числе 16 взрослых и 2 ребенка (возраст детей 2 и 4 года, оба случая – досуточная летальность). Из числа умерших взрослых: мужчины – 6 человек, женщины – 10 человек. По возрастам умершие взрослые распределились следующим образом: 20- 40 лет – 4 больных, 40-60 лет – 9 пациентов, старше 60 лет – 3 больных. У 15 из числа умерших лабораторно вирус гриппа А (Н¹Н¹) выявлен при жизни, у троих – посмертно.

Работа по предупреждению эпидемического распространения инфекции, вызванной вирусом А (Н¹Н¹) Калифорния/04/09 была начата Управлением здравоохранения в мае 2009 года после выхода Приказа МЗСО от 30.04.2009 №465-П «О неотложных мерах по предупреждению инфекции, вызванной вирусом гриппа Н1Н1Калифорния/04/09 в Свердловской области».

В соответствии с Приказом Управления здравоохранения от 08.05.2009 №32 был создан Штаб Управления здравоохранения по противодействию распространения гриппа А (Н¹Н¹) (далее – Штаб УЗ), в состав которого вошли первый заместитель начальника Управления здравоохранения, заместители начальника УЗ по службам, заместитель начальника УЗ по ГО и ЧС, главный врач ССМП, главный внештатный эпидемиолог УЗ, главный врач КДЦ, главные внештатные инфекционисты УЗ, заместитель главного врача по лечебной работе ГКБ № 40.

В течение мая, июня 2009 года проводились регулярные заседания Штаба УЗ, на которых обсуждалась текущая ситуация по заболеваемости ОРВИ в городе Екатеринбурге. Был проведен расчет необходимого коечного фонда (актуализация перепрофилирования, согласование с Роспотребнадзором), количества аппаратов ИВЛ (привязка к развертыванию реанимационных мест), запасов лекарственных средств, дезинфектантов и расходных материалов на случай эпидемии гриппа А (Н¹Н¹) в городе Екатеринбурге. Сделан запас всего вышеуказанного из расчета на 50 больных. Разработаны методические рекомендации для населения по профилактике гриппа. Штабом УЗ регулярно доводились до ЛПУ распорядительные документы МЗ РФ, МЗ СО, РПН по данной ситуации.

05.06.2009, согласно решению Штаба УЗ, на базе ЦГБ № 20 были проведены тактико-специальные учения,

Таблица 5. Схема ведения больных с гриппом А(Н¹Н¹), осложненного пневмонией

Обследование при поступлении	Дополнительное обследование	Лечение гриппа А(Н ¹ Н ¹)	Лечение пневмонии
1. анализ крови с определением числа эритроцитов и тромбоцитов в динамике каждые три дня до нормализации показателей	1. АСТ, АЛТ 2. общий билирубин 3. креатинин, мочевина 4. ЭКГ	1. ингаляции увлажненным кислородом 3-5 л/мин 15-18 часов в сутки при SpO ₂ <92% 2. осельтамивир, капсулы 75 мг 2 раза в сутки внутрь, 5 дней или занамивир порошок для ингаляций 5 мг/доза, 2 дозы (10 мг) 2 раза в сутки (ингаляции), 5 дней	1. ингаляции увлажненным кислородом 3-5 л/мин 15-18 часов в сутки при SpO ₂ <92 2. антибактериальная терапия: <u>вариант 1:</u> • цефтриаксон 2,0 в/в+азитромицин 500 мг в/в или внутрь №3-5 • амоксициллин/клавула нат 625 мг 3 раза в сутки или 1000 мг 2 раза в сутки внутрь №5-7 <u>вариант 2:</u> • левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки в/в±цефтриаксон 2,0 в/в №3-5 • левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки внутрь №4-5 или моксифлоксацин 400 мг в/в 1 раз в сутки ±цефтриаксон 2,0 в/в №3-5 или моксифлоксацин 400 мг в/в 1 раз в сутки №4-5
2. пульсоксиметрия (при SpO ₂ <92% , мониторинг SpO ₂ через 6 часов до нормализации 95%)			
3. рентгенография грудной клетки в двух проекциях, в динамике каждые 3 дня (по показаниям) вируса А(Н ¹ Н ¹)			
4. консультация врача-реаниматолога			

на которых присутствовали все руководители ЛПУ. В заключение комиссия отметила высокую степень готовности ЛПУ города Екатеринбурга.

23.07.2009 подписано Постановление Главы Екатеринбурга № 3198 «О дополнительных мерах по противодействию распространения инфекции, вызванной вирусом гриппа А (H¹N¹)».

Исходя из оперативной обстановки, был проведен расчет необходимого количества защитных очков, дезинфицирующих средств, респираторов для врачей и медицинских сестер, медикаментов и лабораторных диагностикомов для обследования и лечения 200 больных (из расчета до конца августа 2009 года – каникулярного периода) и финансовых средств, необходимых для закупок перечисленного. Были предусмотрены также средства на издание печатной продукции, в частности памятки для населения по профилактике гриппа. Всего – 3 млн. 150 тыс. рублей.

Проведен штаб Главы Екатеринбурга по координации взаимодействия служб и ведомств при проведении мероприятий по противодействию завозу и эпидемическому распространению на территории муниципального образования «город Екатеринбург» заболеваний, вызванных вирусом гриппа А (H¹N¹), данные финансовые средства выделены.

Учитывая необходимость срочного закупок лекарственных средств и расходных материалов, 24.07.2009 было направлено письмо в адрес председателя Комитета по юридической работе Администрации города Екатеринбурга о возможности применения ст.55 ч.2 п.6 Федерального закона от 21.07.2005 № 94 – ФЗ «О размещении заказов на поставки товаров, выполнение работ, оказание услуг для государственных и муниципальных нужд» для закупок лекарственных средств и расходных материалов на осуществление экстренных противоэпидемических мер, в кратчайшие сроки без проведения торгов.

Распоряжением УЗ от 28.07.2009 № 484 «О закупке лекарственных, дезинфицирующих средств, расходных материалов, лабораторных диагностикомов для оказания помощи больным с подозрением на грипп А (H¹N¹)» определили порядок приобретения лекарственных средств, с обязательным мониторингом цен и выдачи лекарственных средств, лабораторных диагностикомов и расходных материалов в ЛПУ.

Распоряжением УЗ от 28.06.2009 № 485 «О взаимодействии служб в период неблагоприятной эпидемической ситуации по гриппу А (H¹N¹)» рекомендован порядок круглосуточного взаимодействия служб Екатеринбурга по выявлению, обследованию, передаче информации о больных с подозрением на грипп А (H¹N¹), организации наблюдения за контактными лицами.

С целью профилактической работы с населением с 27.07.2009 была открыта «горячая» телефонная линия, напечатали 100 тысяч экземпляров памяток для населения «Как уберечься от гриппа А (H¹N¹)» и распространили их по лечебно-профилактическим учреждениям города.

Управлением здравоохранения изданы:

- информационное письмо о правилах забора материала
- распоряжение о недопущении профессионального заражения медицинских работников (в адрес ЛПУ, в котором произошло заражение, предписано проведение эпи-

драсследования, в других ЛПУ проведены учебные персонала (маска, очки), проведение профилактики заражения персонала противовирусными препаратами)

- письмо в ЛПУ о переходе на круглосуточный режим взаимодействия.

Ежедневно сообщали данные об эпидемиологической ситуации в РПН, МЗ СО, в оперативном режиме представляли документы в РПН, МЗ СО, решения Штаба УЗ в ЛПУ города.

Ранняя постановка диагноза, проведенные организационные мероприятия позволили своевременно изолировать больных и контактных лиц и не допустить значимого распространения заболеваемости гриппом А (H¹N¹). В течение августа 2009 года в Екатеринбурге регистрировались лишь спорадические «завозные» случаи заболевания.

Штаб УЗ был переведен на работу в еженедельном режиме, на заседаниях которого:

- заслушивали текущую ситуацию по заболеваемости ОРВИ и гриппом, показатели вакцинации населения от сезонного гриппа,
- контролировали порядок предоставления отчетных форм по готовности Екатеринбурга к работе в условиях эпидемии гриппа А (H¹N¹) (Распоряжение УЗ от 11.09.2009 № 585 «О предоставлении данных по подготовке учреждений здравоохранения города Екатеринбурга к работе в условиях пандемии гриппа А (H¹N¹)», Распоряжение УЗ от 24.09.2009 № 626 «О предоставлении информации о фактических запасах лекарственных средств, созданных в аптеках»).

Проводили мониторинг и контроль готовности ЛПУ к оказанию помощи больным ОРВИ и гриппом.

В ЛПУ перепрофилировали койки для госпитализации больных в случае развития эпидемии гриппа А (H¹N¹) (Распоряжение УЗ от 10.09.2009 № 577 «О перепрофилировании коечного фонда в условиях пандемии гриппа А (H¹N¹)»). Были привлечены Федеральные и частные ЛПУ к участию в перепрофилировании коечного фонда для приема больных гриппом А (H¹N¹) на случай развития эпидемии.

Были разработаны протоколы лечения больных высокопатогенным гриппом.

Распоряжением УЗ от 21.09.2009 № 607 «Об организации мониторинга за острыми респираторными вирусными инфекциями и гриппом в городе Екатеринбурге в эпидемический сезон 2009 – 2010 годов» организовали мониторинг спектра вирусов – возбудителей ОРВИ у населения Екатеринбурга. Ежедневно проводили ПЦР – обследование 25 больных ОРВИ разных районов Екатеринбурга.

Эпидемия гриппа А (H¹N¹) в Екатеринбурге потребовала введения дополнительных мер в деятельность лечебно-профилактических учреждений города, а именно:

Продление работы поликлиник до 21.00 часа (прием вызовов до 19.00), с увеличением числа телефонных номеров в регистратурах и переводом узких специалистов на работу по вызовам, привлечением интернов, ординаторов, студентов медицинской академии для работы в территориальных ЛПУ.

*Прекращение плановой работы в поликлиниках.**Развёртывание дополнительного коечного фонда.*

Под приём больных с респираторной патологией всего было развёрнуто 1190 коек, в том числе для взрослых 700 (в обычном режиме для госпитализации взрослых с острой респираторной патологией работает 60 коек), для детей – 400, для беременных – 90. Для этого дополнительно перепрофилировано 275 коек в терапевтическом корпусе ГКБ №40, 100 коек в неврологическом корпусе ЦГКБ №1, 130 коек в ЦГБ № 3, 60 коек в кардиологическом отделении ЦГКБ № 24, 90 коек для беременных в гинекологическом корпусе ГКБ №14. Все педиатрические койки города (ДГБ № 8, 11, 15, 16) были переведены на приём больных с ОРВИ и развернуто дополнительно 30 коек нефрологического отделения ДГКБ № 9. Вопросы поэтапного перепрофилирования коек, направления потоков госпитализации больных решались ежедневно в оперативном порядке на заседаниях Штаба УЗ.

Учитывая возрастание числа реанимационных больных (48 взрослых и 6 детей) развернули 54 реанимационных коек, в том числе 30 – на базе ожогового отделения ГКБ №40.

Было предусмотрено усиление ресурсного обеспечения реанимационных отделений за счет передачи оборудования, в том числе для ИВЛ, из других ЛПУ. Усилены кадровые ресурсы перепрофилированных отделений за счет направления терапевтов, пульмонологов, реаниматологов, среднего медицинского персонала из других ЛПУ. По распоряжению УЗ созданы мобильные консультативные бригады (пульмонологи, реаниматологи, акушеры – гинекологи) для проведения, в случае необходимости, консилиумов. Разработаны и внедрены в ЛПУ рекомендации по раннему выявлению развития респираторных осложнений у больных гриппом А (H¹N¹), лечению больных пневмонией в условиях эпидемии А (H¹N¹).

Развёртывание дополнительных бригад ССМП и телефонных линий в диспетчерской ССМП для приёма вызовов граждан. Максимально быстрое обслуживание лихорадящих больных бригадами ССМП. Организована передача информации о лихорадящих, не обслуженных ССМП больных, в территориальные поликлиники, обеспечен их осмотр участковым врачом в интервале не более суток после поступления вызова

Внедрение в работу ЛПУ «Протокола лекарственной

помощи при гриппе А (H¹N¹) в ЛПУ города Екатеринбург-га», обеспечивающего назначение противовирусных препаратов всем больным с клиническими проявлениями ОРВИ. Закуплены лекарственные препараты (противовирусные – осельтамивир, антибактериальные). Распределение препаратов по ЛПУ проводили ежедневно на заседаниях Штаба УЗ в оперативном режиме, исходя из потребности.

Усиление информационной работы с населением: размещение информационных материалов на территории города, проведение «горячей» телефонной линии (в день поступало более 200 звонков).

Введение ограничений по проведению общественных массовых мероприятий, продление сроков каникул в образовательных учреждениях всех видов (Постановление Главы Екатеринбурга от 13.11.2009 № 5122 «О введении ограничительных мероприятий (карантина) по гриппу и ОРВИ на территории муниципального образования «город Екатеринбург»»).

Агрессивное наступление гриппа А(H¹N¹), его отличительные особенности привели к тому, что медики Екатеринбурга в период эпидемии работали в чрезвычайном режиме, весьма приближенном к военному. Это касается и поликлиник, и службы скорой помощи, и стационаров.

Ни одно лечебное учреждение не осталось в стороне во время эпидемии. Все показали высокий уровень подготовки к работе в чрезвычайной ситуации. Слаженная работа всех медиков города дала свои результаты: эпидемия гриппа была остановлена, а неизбежные потери не стали катастрофическими, несмотря на то, что подобного опыта работы в такой эпидемиологической ситуации, с такими клиническими особенностями течения заболевания, в мире нам не известно.

Администрация города Екатеринбурга высоко оценила самоотверженную работу медицинских работников, консолидацию интеллектуального потенциала, оперативное руководство ситуацией Управлением здравоохранения в период эпидемии гриппа А(H¹N¹).

Организационная и профессиональная модель оказания медицинской помощи жителям Екатеринбурга в период эпидемической вспышки гриппа А(H¹N¹) была признана образцовой и достойной поощрения медицинских работников города главным терапевтом РФ, академиком А.Г.Чучалиным. ■

Литература:

1. Чучалин А.Г. Тяжелые формы гриппа: диагностические и лечебные алгоритмы. Проблемы клинической медицины. №3 (21), 2009. – 10-12.
2. Клинико-организационное руководство. Порядок оказания медицинской помощи при инфекции, вызванной пандемическим вирусом гриппа А/Н1N1/Калифорния/04/09, жителям Свердловской области, Екатеринбург. 2009. – 38 с.
3. Протоколы лекарственной помощи при гриппе H1N1 в ЛПУ г. Екатеринбурга на 2009-2010 гг. Екатеринбург, 2009. – 17с.
4. Российский терапевтический справочник/Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 880 с.
5. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. Под ред. Э. Фаучи, Ю. Браунвальда, К. Иссельберха и др. В 2-х томах. Пер. с англ. – М., Практика – Мак-Гроу-Хилл (совместное издание), 2002. – 1536 с.
6. Руководство по первичной медико-санитарной помощи. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1584 с.
7. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск IX. – М.: «Эхо», 2008. – 968 с.
8. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Клинический микроб. антимикроб. химиотер. 2006;8(1): 54-86

Типологическая классификация групп здоровья школьников с сочетанной патологией и поведенческими факторами риска

Калева Н.Г. — к. м. н., кафедра детских болезней и поликлинической педиатрии и кафедра внутренних болезней и семейной медицины ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава», г. Челябинск

Калев О.Ф. — заслуженный деятель науки РФ, д. м. н., профессор кафедры детских болезней и поликлинической педиатрии и кафедра внутренних болезней и семейной медицины ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава», г. Челябинск

Волосников Д.К. — д. м. н., профессор кафедры детских болезней и поликлинической педиатрии и кафедра внутренних болезней и семейной медицины ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава», г. Челябинск

Миронов В.А. — д. м. н., кафедра детских болезней и поликлинической педиатрии и кафедра внутренних болезней и семейной медицины ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава», г. Челябинск

Typological classification of health groups of schoolboys with comorbidity and behavioural risk factors

Kaleva N.G., Kalev O.F., Volosnikov D.K., Mironov V.A.

Резюме

Цель исследования оценить состояние здоровья подростков в соответствии с типологической классификацией. Комплексное обследование 142 девочек и 116 мальчиков в возрасте 14-17 лет показало, что 2,1% девочек и 11,2% мальчиков относятся к Ia типу статуса здоровья без факторов риска. Преморбидные типы (IIa, IIb, IIc) были в 20,4% и 25,9% соответственно. Среди школьников преобладали лица с мономорбидным (40,9% и 43,0%) и биморбидным (23,9% и 12,1%) типами статуса здоровья (IIIa и IIIb). Коморбидная патология выявлена в 68,3% девочек и 52,3% мальчиков. Преобладающей патологией была дисплазия соединительной ткани.

Ключевые слова: подростки, здоровье, сочетанная патология, факторы риска

Summary

The purpose of study is estimation of a state of health by typological classification. Complex examination of 142 girls and 116 boys in the age of 14-17 years has shown, that 2,1% of girls and 11,2% of boys have Ia type of the status of health without risk factors. Premorbid types (IIa, IIb, IIc) were in 20,4% and 25,9% accordingly. Among schoolboys persons with monomorbid (40,9% and 43,0 %) and bimorbid (23,9% and 12,1%) types of the status of health (IIIa and IIIb) prevailed. Comorbidity is revealed in 68,3% of girls and 52,3% of boys. A prevailing pathology were dysplasia of connective tissue.

Key words: teenagers, health, comorbidity, risk factors

Введение

Улучшение состояния здоровья, снижение заболеваемости и смертности детей и подростков относится к числу приоритетных направлений деятельности государства, служб социальной и клинической педиатрии [1, 2,

3]. Официальная статистика и результаты ряда исследований свидетельствуют о негативных тенденциях в динамике состояния здоровья детского населения [4, 5]. Для повышения эффективности проводимых мероприятий по укреплению здоровья и профилактике заболеваний необходимо совершенствовать процессы и критерии оценки состояния здоровья детей и подростков в соответствии с современным уровнем развития медицины.

Критерии определения групп здоровья детей в образовательных учреждениях регламентируются соответствующими нормативно - правовыми документами. Министрство здравоохранения РФ приказом от 30.12.2003

Ответственный за ведение переписки -

Калева Нина Георгиевна,

454106, г. Челябинск, ул. Востречева, д.3 кв.147.

Тел.: 8 (351) 232 77 58, факс: (351) 232 82 07,

E-mail: KalevOF@chelsma.ru

№ 621 утвердило новую инструкцию по комплексной оценке состояния здоровья детей и алгоритм определения групп здоровья у детей в возрасте от 3 до 17 лет включительно. Комплексная оценка состояния здоровья детей и подростков основана на 4-х критериях: наличие или отсутствие хронических заболеваний с учетом функциональных нарушений, клинического варианта и фазы течения патологического процесса; уровень функционального состояния основных систем организма; степень сопротивляемости организма неблагоприятным воздействиям; уровень и гармоничность физического и нервно-психического развития.

По результатам профилактических осмотров бригадой специалистов, лабораторных и инструментальных исследований, в зависимости от состояния здоровья дети могут быть отнесены к следующим группам здоровья:

I - здоровые дети, с нормальными показателями физического и психического развития, не имеющие анатомических дефектов, функциональных и морфофункциональных отклонений;

II - дети, у которых отсутствуют хронические заболевания, но имеются некоторые функциональные и морфофункциональные отклонения, последствия травм и операций с сохраненной функцией, длительно и/или часто болеющие острыми респираторными заболеваниями. В раннем возрасте предлагается выделить 2 подгруппы II А («угрожаемые») и II Б (группа «риска»);

III - дети, страдающие хроническими заболеваниями в стадии ремиссии в состоянии компенсации, с сохраненными функциональными возможностями, при отсутствии осложнений;

IV - дети, страдающие хроническими заболеваниями в состоянии субкомпенсации, в активной фазе и неполной ремиссии;

V - дети, страдающие тяжелыми хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации, наличии тяжелых инвалидизирующих осложнений.

Данная классификация групп здоровья детей позволяет дифференцировано подходить к занятиям физкультурой, профориентации, отборе на стационарно-курортное лечение, подготовке девушек к материнству, а юношей – к военной службе. Вместе с тем, классификацию групп здоровья детей нельзя признать совершенной. В классификации отсутствует учет сочетанной патологии, ее форм, степени тяжести, которые являются распространенным явлением [6]. В классификации групп здоровья отсутствует информация о модифицируемых факторах риска, таких как нерациональное питание, низкая физическая активность, курение, употребление алко-

голя и наркотиков при отсутствии зависимости, которым принадлежит ведущая роль в возникновении хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) [7].

Целью исследования явилась оценка состояния здоровья подростков с учетом сочетанной патологии и факторов риска на основе типологической классификации.

Материалы и методы

Данное исследование выполнено в рамках педиатрического компонента региональной программы ВОЗ CINDI - Челябинск (Countrywide Integrated Noncommunicable Diseases Intervention).

Проведено комплексное углубленное клинико-популяционное обследование 258 школьников в возрасте 14-17 лет, в том числе 142 девочки (55%) и 116 мальчиков (45%) Кунашакского района Челябинской области. Отклик составил 92%. Программа обследования включала опрос по специальной схеме, осмотр бригадой специалистов в составе педиатра, кардиолога, невролога, хирурга, офтальмолога, оториноларинголога, гинеколога и по показаниям другими специалистами. Лабораторные исследования включали: общий анализ крови и мочи, анализ крови на общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеидов высокой плотности, креатинин, мочевины, глюкозу. Инструментальные исследования включали регистрацию ЭКГ покоя, ультразвуковое исследование внутренних органов (УЗИ), спирометрию. Эхокардиография, фиброгастродуоденоскопия и другие лабораторные и инструментальные исследования проводились по показаниям в областном диагностическом центре Челябинской областной клинической больницы.

Для интегральной оценки состояния здоровья детей и подростков с учетом наличия у них поведенческих факторов риска и сочетанной патологии, нами разработана типологическая классификация групп здоровья детей и подростков на основе принципа квалификации и квантификации результатов профилактического обследования. Критерии данной классификации представлены в таблице 1.

В типологической классификации групп здоровья детей сохранено выделение пяти базисных групп здоровья: I, II, III, IV, V (приказ МЗ РФ от 30.12.2003 г. № 621). Нами предлагается в рамках каждой группы здоровья выделять подгруппы трех типов, которые отличаются друг от друга качественными и количественными характеристиками (Табл. 1). Подгруппы обозначены английскими буквами: a, b, c.

Статистическая обработка материала проведена с помощью параметрических и непараметрических мето-

Таблица 1. Критерии типологической классификации групп здоровья детей и подростков с учетом факторов риска и сочетанной патологии

Группа здоровья	Типы групп здоровья		
	a	b	c
I Здоровые	Ia- лица без поведенческих факторов риска (ПФР), не имеющие критериев групп здоровья II-V	Ib – лица с 1-2 ПФР, не имеющие критериев групп здоровья II-V	Ic – лица с 3 и более ПФР, не имеющие критериев групп здоровья II-V

II Практически здоровые (Преморбиды)	IIa – лица, имеющие 1 отклонение от нормы в психофизическом развитии или морфофункциональные нарушения соответствующие II группе здоровья (монопреморбид)	IIb- лица, имеющие 2 отклонения от нормы в психофизическом развитии или морфофункциональные нарушения соответствующие II группе здоровья (бипреморбид)	IIc – лица, имеющие 3 и более отклонений от нормы в психофизическом развитии или морфофункциональные нарушения соответствующие II группе здоровья (полипреморбид)
III Больные хроническими заболеваниями в стадии ремиссии или компенсации	IIIa – лица, имеющие 1 хроническое заболевание в стадии ремиссии и/или компенсации (мономорбид, мононозоология)	IIIb – лица, имеющие 2 хронических заболевания в стадии ремиссии и/или компенсации (биморбид, бинозоология)	IIIc – лица, имеющие 3 и более хронических заболеваний в стадии ремиссии и/или компенсации (полиморбид, полинозоология)
IV Больные хроническими заболеваниями в стадии субкомпенсации	IVa – лица, имеющие 1 хроническое заболевание в стадии субкомпенсации (мономорбид, мононозоология)	IVb - лица, имеющие 2 хронических заболевания, одно или оба находятся в стадии субкомпенсации (биморбид, бинозоология)	IVc- лица, имеющие 3 и более хронических заболеваний, одно или два находятся в стадии субкомпенсации (полиморбид, полинозоология)
V Больные хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации и инвалиды	Va - лица, имеющие 1 хроническое заболевание в стадии декомпенсации (мономорбид, мононозоология)	Vb - лица, имеющие 2 хронических заболевания, одно или оба находятся в стадии декомпенсации (биморбид, бинозоология)	Vc - лица, имеющие 3 и более хронических заболеваний, одно или два находятся в стадии декомпенсации (полиморбид, полинозоология)

дов. Дизайн исследования – клиничко-популяционное, поперечное, одномоментное. Критерии включения в обследование: возраст от 14 до 17 лет и постоянное местожительство в данной местности. Критерии исключения: тяжелые соматические и психические заболевания, соответствующие критериям IV и V групп здоровья и инвалидов детства.

Результаты и обсуждение

В таблице 2 представлено распределение обследованных девочек и мальчиков по типам групп здоровья. Среди мальчиков доля лиц с I группой здоровья за счет преобладания лиц с Ia и Ib типами здоровья была статистически достоверно выше, чем среди девочек ($P < 0,05$). Популяции девочек и мальчиков имеют различия не только по доле лиц с Ib типом здоровья, но и по характеру поведенческих ФР, их определяющих. У 4 девочек с Ib типом группы здоровья была низкая физическая активность, а 7 мальчиков, отнесенных к данному типу, курили и употребляли алкоголь. Одна девочка и один мальчик отнесены к Ic типу здоровья по наличию у них трех ФР: курение, употребление алкоголя, низкая физическая активность.

Структура типов II группы здоровья в популяции девочек и мальчиков характеризуется преобладанием лиц с одним морфофункциональным отклонением (IIa тип) и уменьшением доли лиц со IIb типом, и более выраженным снижением доли лиц со IIc типом. Различия между девочками и мальчиками в распределении лиц по типам a, b, c в рамках II группы здоровья были статистически незначимыми. Преобладающей патологией в популяции девочек и мальчиков со II типами групп здоровья были ма-

лые аномалии сердца, включая пролапс митрального клапана без регургитации или с регургитацией I степени, дополнительные или измененные хорды, легкие нарушения ритма или проводимости и неспецифические изменения ЭКГ, квалифицируемые как недифференцированная дисплазия соединительной ткани ДСТ [8]. В популяции девочек в целом со II группой здоровья данные изменения выявлены в 43% в популяции мальчиков в 30,2%. Второе место по частоте выявления занимают морфофункциональные отклонения в системе органов пищеварения: перегиб и деформация желчного пузыря по данным УЗИ, дискинезии желчевыводящих путей, синдром раздраженной кишки легкой степени и др. Их частота составила: у девочек 24,6%, у мальчиков – 25%. Они также являются проявлением ДСТ [9].

Обменно-эндокринные нарушения, проявляющиеся дефицитом массы тела, замедленным физическим развитием, увеличением щитовидной железы I степени и др. выявлены в 9,2% у девочек и 19,8% у мальчиков со II группой здоровья. Среди заболеваний нервной системы, относящейся к критериям II группы здоровья преобладала соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы, выявленная у девочек в 14,1% случаев, у мальчиков в 4,3%. Другие отклонения встречались реже (заболевания костно-мышечной системы, органов дыхания, органов зрения и др.). Полученные данные свидетельствуют о том, что преобладающей патологией, как у девочек, так и у мальчиков, с различными типами II группы здоровья являются признаки недифференцированной ДСТ.

Типология III группы здоровья характеризуется преобладанием мономорбидных типов (IIIa), меньшей распространенностью биморбидных типов (IIIb), и еще

Таблица 2. Распределение популяции девочек и мальчиков по типам групп здоровья

Группы здоровья	Типы групп здоровья	Девочки		Мальчики		Всего	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	a	3	2,1	13	11,2	16	6,2
	b	4	2,8	7	6,0	11	4,3
	c	1	0,7	1	0,9	2	0,8
	Всего	8	5,6	21	18,1	29	11,2
II	a	16	11,3	15	12,9	31	12,1
	b	10	7,0	11	9,5	21	8,1
	c	3	2,1	4	3,4	7	2,7
	Всего	29	20,4	30	25,9	59	22,9
III	a	58	40,9	50	43,0	108	41,9
	b	34	23,9	14	12,1	48	18,6
	c	13	9,2	1	0,9	14	5,4
	Всего	105	74,0	65	56,0	170	65,9
Число наблюдений		142	100	116	100	258	100

Таблица 3. Частота коморбидной патологии у девочек с различными типами III группы здоровья

Тип групп здоровья	Коморбидная патология (КП) типов II группы здоровья										Всего наблюдений	
	Нет КП		IIa		IIb		IIc		Всего КП			
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
IIIa	12	20,6	23	39,7	23	39,7	-	-	46	79,4	58	100
IIIb	14	41,2	10	29,4	5	14,7	5	14,7	20	58,8	34	100
IIIc	7	53,8	3	23,1	3	23,1	-	-	6	46,2	13	100
Итого	33	31,4	36	34,3	31	29,5	5	48	72	68,3	105	100

Таблица 3. Частота коморбидной патологии у девочек с различными типами III группы здоровья

Тип групп здоровья	Коморбидная патология (КП) типов II группы здоровья										Всего наблюдений	
	Нет КП		IIa		IIb		IIc		Всего КП			
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
IIa	21	42,0	16	32,0	6	12,0	7	14,0	29	58,0	50	100
IIb	9	64,3	3	21,4	2	14,3	-	-	5	35,7	14	100
IIc	1	100	-	-	-	-	-	-	-	-	1	100
Итого	31	47,7	19	29,2	8	12,3	7	10,8	34	52,3	65	100

меньшим числом полиморбидных типов (IIIc) (Табл. 2). В целом хроническая патология III группы здоровья достоверно чаще встречается в популяции девочек (74,0%), чем в популяции мальчиков (56,0%) ($P < 0,05$). Среди хронических заболеваний III группы здоровья наиболее часто встречаются болезни обмена веществ и эндокринной системы (37,3% в популяции девочек и 19,8% в популяции мальчиков), болезни органов пищеварения (28,3% и 15,5% соответственно), болезни нервной системы (14,1% и 8,6% соответственно) и системы кровообращения (4,2% и 9,5%).

У подростков с IIIa, IIIb, IIIc типами статуса здоровья нередко диагностируются морфофункциональные отклонения и нарушения, соответствующие критериям трех типов II группы здоровья (Табл. 3 и 4).

Учитывая важность проблемы сочетанной патологии и, прежде всего, полипатий, целесообразно при интегральной оценке состояния здоровья отражать у лиц с отклонениями в здоровье форму сочетанных отклонений: моно-, би- и полипатии. Корневое слово – патия (pathos – страдание, болезнь) означает болезненное состояние органа, системы органов или организма человека, обусловленное патологическими (патоморфологическими, патофизиологическими) процессами, которые могут квалифицироваться как нозологические формы (единицы),

синдромы, симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических, лабораторных и инструментальных исследованиях. Почти все они представлены в МКБ-10. Следовательно, детей и подростков со II группой здоровья можно квалифицировать как здоровые лишь в социальном, а не в биологическом и медицинском аспектах, так как они имеют отклонения от нормы (преморбиды). Нами предлагается относить случаи с одним отклонением в состоянии здоровья к монопатиям, будет ли это преморбид или болезнь, к бипатиям – сочетание двух патологических отклонений, которые могут также относиться как ко II, так и к III группе здоровья. Полипатиями обозначается наличие 3-х и более заболеваний или болезненных состояний. Термины моно-, би- и полиморбидность, или моно-, би- и полинозоология используются для обозначения изолированных и сочетанных форм основных заболеваний (нозологических единиц).

Сопутствующие заболевания могут иметь место при моно-, би- и полиморбидном статусе здоровья. Категория сочетанной патологии, начиная с IIIa типа в комбинации с патологией IIa типа может квалифицироваться как бипатия, а при сочетании с патологией IIb и IIc типов, как полипатии. При более тяжелых типах III группы здоровья (IIIb и IIIc) сочетание с коморбидной патологией, начиная уже со IIa типа, означает наличие полипатий.

Выводы

Анализ результатов профилактического обследования на основе критериев разработанной типологической классификации статуса здоровья с учетом факторов риска и сочетанной патологии, существенно дополняет и углубляет комплексную оценку состояния здоровья подростков. В обследованной популяции девочек и мальчиков преобладают лица с хроническим мономорбидным (40,9% и 43,0% соответственно) и биморбидным

(23,9% и 12,3% соответственно) статусом здоровья. При всех трех типах III группы здоровья у подростков наблюдается высокая частота выявления коморбидной патологии, представленной тремя типами II группы здоровья. Преморбидная патология, соответствующая критериям различных типов II группы здоровья, характеризуется морфофункциональными отклонениями, свойственными основным проявлениям недифференцированной дисплазии соединительной ткани. ■

Литература:

1. Альбицкий В.Ю., Модестов А.А., Антонова Е.В. Современные подходы к изучению заболеваемости детского населения.- Российский педиатрический журнал.- 2009.- № 4.- С. 4-7.
2. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Ильин А.Г. О резервах снижения смертности детского населения России. Вопросы современной педиатрии. 2006.- №5.- С. 5-7.
3. Шарапова О.В. Региональная политика в области охраны здоровья детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского - 2005. - №1. - С.5- 9.
4. Концепция федеральной системы подготовки граждан Российской Федерации к военной службе на период до 2020 года»(Распоряжение Правительства РФ от 3 февраля 2010 г. №134-р г. Москва).
5. Стародубов В.Н., Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Региональные факторы и особенности состояния здоровья детского населения Российской Федерации . Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского - 2005. -№1. - С.10-13.
6. Калев О.Ф., Шамурова Ю.Ю., Калева Н.Г. Профилактический модуль полипатий. Общественное здоровье и здравоохранение. 2008.- № 2.- С. 4-8.
7. Укрепление здоровья и профилактика неинфекционных заболеваний в России и Канаде. Опыт и рекомендации; Под ред. И.С. Глазунова и S. Stachenko.- Public Health Agency of Canada. Номер в каталоге: НР5- 16/2006 Ru. Июль 2006: 150 с.
8. Тамбовцева В.И. Малые аномалии сердца у детей и подростков: Современное состояние проблемы.- Российский педиатрический журнал.- 2009.- №2.- С.15-17.
9. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб: Элбис-СПб, 2009.- 704 с.

Качество жизни и типы отношения к болезни у пожилых пациентов с артериальной гипертензией

Хромцова О.М., доцент, заведующая кафедрой внутренних болезней №4 ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Росздрава», г. Екатеринбург
Оранский И.Е., профессор ФГУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий», г. Екатеринбург

Quality of life and the type of patients' attitude to disease in the elderly with arterial hypertension

Khromtsova O.M., Oranskiy I.Ye.

Резюме

Гипертоническая болезнь (ГБ) – одна из важнейших проблем современной медицины. Психологические особенности больных ГБ влияют на течение заболевания, частоту обострений, регулярность выполнения врачебных рекомендаций, эффективность лечения и на качество жизни (КЖ) больных. Цель исследования – изучить особенности качества жизни во взаимосвязи с типами отношения к болезни у пожилых пациентов с ГБ. Обследовано 205 пожилых больных ГБ и 100 здоровых аналогичного возраста. При ГБ средние показатели КЖ у пожилых по всем шкалам достоверно ниже, чем у здоровых. Больные с высшим образованием более адаптированы к своему заболеванию и настроены на лечение и благоприятный прогноз. Группа пожилых больных ГБ неоднородна по типам отношения к болезни. У 74,7% пациентов выявляются дезадаптивные типы, чаще у женщин. У таких больных, находящихся в состоянии хронического стресса, достоверно хуже показатели качества жизни, особенно у людей со средним образованием и у одиноких, что диктует необходимость не только проведения антигипертензивной фармакотерапии для успешного лечения, но и коррекцию психологических нарушений, а также активную санитарно-просветительскую работу по информированию населения о заболевании.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, качество жизни, типы отношения к болезни

Summary

Essential arterial hypertension is one of the most important problems of modern medicine. Psychological characteristics influence the disease progressing, frequency of exacerbations, regular following the doctor's recommendations, treatment effectiveness and the patients' quality of life. The aim of the study is to evaluate the quality of life and its relations with the types of patients' attitude to disease in the elderly with arterial hypertension. 205 elderly patients with arterial hypertension and 100 healthy elderly people took part in the investigation. Essential arterial hypertension influences not only physical ability but mostly mental scale worsening patients' quality of life. Patients with higher education were better adapted to their disease and expected good prognosis. The group of patients with hypertension was heterogeneous in the types of attitude to disease. Disadaptive types prevailed in 74,7% of elderly patients, more frequent in women. Such patients suffering chronic stress had the worst quality of life, especially those who have had secondary education and have been single. It is essential to set trustful relations between a patient and a doctor, to evaluate the psychological type of patient's attitude to disease. Medical education of patients provided in psychological comfort conditions is the crucial point of treatment. It is important to form and support the aspiration for positive changes in patients mode of life and for prolonged antihypertensive therapy.

Key words: essential arterial hypertension; quality of life, type of patient's attitude to disease.

Введение

Развитие гипертонической болезни (ГБ) детерминировано множеством взаимодействующих факторов: от генетической предрасположенности до социальных условий окружающей среды. В рамках психосоматического подхода к изучению патогенеза ГБ была показана роль психогенных факторов в возникновении и течении заболевания, так как одним из механизмов повышения артериального давления (АД) является нарушение психофи-

Ответственный за ведение переписки -
Хромцова Оксана Михайловна,
г.Екатеринбург, ул.Индустрии, 38-46
тел: 89122834319
e-mail : oksanamed7@yandex.ru

зиологической саморегуляции [1,2,3]. Психологические особенности больных ГБ влияют не только на выраженность реакции организма в стрессовой ситуации, но и на течение заболевания, частоту обострений, регулярность выполнения врачебных рекомендаций, эффективность лечения, а в итоге, на качество жизни (КЖ) больных.

Наличие неврозоподобных расстройств, наблюдающееся у 60 – 80% больных ГБ, отрицательно сказывается на течении заболевания, является одной из причин снижения работоспособности, требует особого подхода к лечению и реабилитации больных [1, 4, 5]. Факторы, влияющие на качество лечения и приверженность больных к терапии ГБ, во многом связаны с особенностями психологии людей, а также с уровнем санитарной культуры населения и наличием доверительных отношений между врачом и пациентом [6,7,8].

Медицинские аспекты КЖ включают влияние самого заболевания, наступающее в результате болезни ограничение функциональной способности, что особенно значимо у пожилых людей, а также воздействие лечения на повседневную жизнедеятельность больного. Собственно «качество жизни» определяется прежде всего жалобами больного, его функциональными возможностями, восприятием жизненных изменений, связанных с заболеванием, уровнем общего благополучия, общей удовлетворенностью жизнью. Традиционное медицинское заключение, сделанное врачом, и оценка КЖ, данная самим больным, составляют полную и объективную характеристику состояния здоровья пациента [9,10].

Цель исследования – изучить особенности качества жизни во взаимосвязи с типами отношения к болезни у пожилых пациентов с ГБ.

Материалы и методы

В течение полугода нами проводится наблюдение за 205 пожилыми больными ГБ, составившими основную группу, на базе городской больницы №7 г. Екатерин-

бурга. В контрольную группу вошли 100 пожилых людей, не страдающих артериальной гипертензией и другими тяжелыми соматическими заболеваниями, которые могли бы повлиять на качество их жизни. Клинико-демографическая характеристика групп представлена в таблице 1. Изучаемые группы больных были сопоставимы по полу и возрасту, социальному составу.

Критерии включения больных в исследование:

- наличие ГБ 1-3-ей степеней тяжести;
- отсутствие гипертонического криза в момент начала наблюдения.

Критерии исключения из исследования:

- наличие в анамнезе осложнений ГБ (мозговой инсульт, тяжелая хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность);
- тяжелые нарушения сердечного ритма и проводимости;
- симптоматические артериальные гипертензии,
- наличие других сопутствующих тяжелых соматических заболеваний, которые могут повлиять на КЖ (ИБС, сахарный диабет и т.д.).

Для изучения КЖ у больных ГБ была использована русская версия опросника 36-Item Health Survey (SF-36) [10, 11], прошедшего стандартную процедуру языковой и культурной адаптации и позволяющего оценить субъективную удовлетворенность пациентом своим физическим и психическим состоянием, социальным функционированием, а также степень выраженности болевых ощущений. Результат рассчитывается в условных единицах (ед.). Структура SF-36 состоит из 36 вопросов и включает 2 раздела:

43 Физическое здоровье:

- Физическое функционирование (ФФ) – толерантность к физическим нагрузкам, предусматривает возможность выполнения нагрузок разных уровней – от бытовых до занятий спортом без каких-либо ограничений;
- Ролевое физическое функционирование (РФФ) –

Таблица 1. Характеристика группы больных гипертонической болезнью и здоровых

Показатель	Основная группа (n=205)	Контрольная группа (n=100)	p
Возраст, годы (M±σ)	65,3±3,2	64,8±4,6	>0,05
Мужчины / женщины	84 / 121	43 / 57	>0,05
Образование: высшее	52	32	>0,05
среднее специальное	148	65	>0,05
незаконченное среднее	5	3	>0,05
Семейное положение: состоящие в браке	138	61	>0,05
не состоящие в браке	67	39	>0,05
Работающие, %	23,9	25,0	>0,05
Длительность ГБ, годы (M±σ)	15,0±10,2	-	-
Регулярное лечение до начала наблюдения, %	12,2	-	-
Курение, %	20,5	22,0	>0,05
Систолическое АД, мм рт.ст. (M±σ)	147,7±16,8	126,5±11,6	<0,001
Диастолическое АД, мм рт.ст. (M±σ)	83,1±10,9	74,9±5,8	<0,001
Степень тяжести ГБ: 1-я абс / %	73 / 35,6	-	-
2-я	92 / 44,9		
3-я	40 / 19,5		

Примечание. p – достоверность различий между показателями основной и контрольной групп

определяет возможность выполнения типичной для данного возраста и социального статуса работы, ограничения, связанные с нагрузками (работа, домашние занятия);

- Физическая боль (ФБ) – оценивается по степени ограничения обычной активности пациента в связи с болью;

- Общее восприятие здоровья (ОВЗ) – предусматривает самооценку состояния физического здоровья в прошлом, настоящем и в возможной перспективе.

2) Ментальное здоровье:

- Жизнеспособность (ЖС) – оценивает субъективное восприятие энергичности – от постоянной утомляемости большую часть времени суток до постоянного ощущения прилива сил;

- Социальное функционирование (СФ) – отражает наличие и выраженность, а также отсутствие препятствий для полноценного общения с семьей, друзьями и в профессиональной среде, т.е. ограничения в выполнении любых социальных функций;

- Психическое здоровье (ПЗ) – выявляет ограничения, связанные с психическими или интеллектуальными нагрузками;

- Ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ) – отражает влияние эмоционального статуса пациента на повседневную деятельность и общение с окружающими, ограничения из-за нервозности или депрессии;

- Сравнение самочувствия с предыдущим годом (СС).

Для оценки личностного реагирования на болезнь использовался психодиагностический тест Л.И.Вассермана и Б.В.Иовлева [12], разработанный в Психоневрологическом НИИ им. В.М.Бехтерева с целью диагностики типов отношения к болезни и других связанных с ней личностных отношений у больных хроническими соматическими заболеваниями и интерпретируемый терапевтом. Диагностируется сложившийся под влиянием болезни паттерн отношений к самой болезни, к ее лечению, врачам и медперсоналу, родным и близким, окружающим, работе, одиночеству и будущему, а также к своим витальным функциям (самочувствие, настроение, сон, аппетит). Опросник позволяет получить оценки по 12 шкалам, каждая из которых соответствует одному из типов отношения к болезни. Шкалы гармонического (Г), эргопатического (Р) и анозогнозического (З) отношения к болезни отражают типы реагирования, характеризующиеся незначительной социальной дезадаптацией больно-

го в связи с заболеванием. Дезадаптивные типы реагирования интрапсихической направленности отражают шкалы тревожного (Т), ипохондрического (И), неврастенического (Н), меланхолического (М) и апатического (А) отношения к болезни, а дезадаптивные типы реагирования интерпсихической направленности – шкалы сенситивного (С), эгоцентрического (Э), паранойяльного (П) и дисфорического (Д) отношения к болезни. Также выявляли смешанные варианты (См).

Для оценки уровня АД использовался традиционный метод его «офисного» измерения [7].

Обработка информации производилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 для Windows с использованием парных критериев Стьюдента и критерия согласия χ^2 . Данные представлены в виде $M \pm \sigma$. Различия между показателями считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Как видно из таблицы 2, в группе больных ГБ средние показатели КЖ, как в физической, так и в ментальной сферах, были достоверно ниже, чем у здоровых. У пожилых пациентов с ГБ значительно возросло количество проблем, связанных с физической активностью, которые сами больные во многом связывали с естественным процессом старения организма, а не только с наличием заболевания. Этих пациентов часто беспокоили болевые ощущения (головные боли, кардиалгия) – у 178 больных (86,8%). Большинство пациентов (80,4%) оценивали свое общее здоровье как «плохое» ($\chi^2 = 11,08$, $p < 0,01$ в сравнении со здоровыми), надежду на его улучшение, тем не менее, отметила почти половина больных (48%).

У пожилых достоверно ниже были все показатели ментальной сферы КЖ. Около 1/3 больных (30,7%) указывали на усталость, уменьшение или отсутствие внутренней энергии, а 2/3 пациентов (66,8%) страдали от дефицита общения с родственниками и друзьями и связывали его с наличием ГБ. В связи с этим оказался очень низким средний показатель РЭФ, более 1/3 пациентов (38,0%) указывали в анкетах на наличие выраженного ощущения тревоги и беспокойства в связи с болезнью и депрессивный настрой в плане прогноза течения заболевания. Лишь 34 больных (16,6%) считали себя счастливыми людьми, ведущими полноценную спокойную жизнь.

Гендерный анализ не выявил достоверных различий в показателях КЖ у пожилых мужчин и женщин.

Таблица 2. Средние показатели КЖ у пожилых больных ГБ и здоровых ($M \pm \sigma$)

Показатель	Основная группа (n=205)	Контрольная группа (n=100)	p
ФФ	43,3±6,1	49,4±8,9	<0,001
РФФ	41,4±9,3	46,7±10,9	<0,001
Б	40,3±7,7	50,3±9,2	<0,001
ОЗ	39,8±7,9	48,3±10,0	<0,001
Ж	41,3±7,5	47,1±9,9	<0,001
СФ	40,8±8,1	44,7±9,1	<0,01
РЭФ	39,8±10,2	45,1±11,5	<0,001
ПЗ	42,0±7,3	47,7±9,6	<0,001

Примечание. p – достоверность различий между показателями основной и контрольной групп

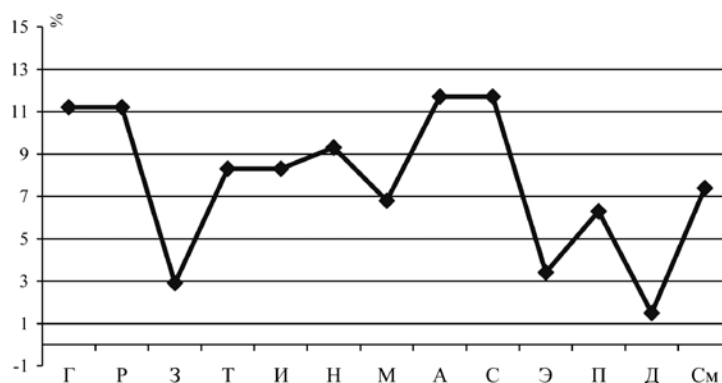


Рис. 1. Распределение типов отношения болезни в группе пожилых больных ГБ

Нами было проведено сопоставление показателей КЖ у пациентов с ГБ в зависимости от уровня образования. Больных ГБ со средним образованием достоверно чаще беспокоили болевые ощущения ($38,1 \pm 7,1$ против $42,9 \pm 7,6$ ед. у пациентов с высшим образованием, $p < 0,01$), и показатель общего восприятия здоровья оказался ниже ($37,5 \pm 6,9$ против $41,8 \pm 7,0$ ед., $p < 0,01$). 93 больных ГБ со средним образованием (45,4%) субъективно воспринимали предшествующее и настоящее состояние здоровья как «плохое» и скептически оценивали перспективы его улучшения. Напротив, среди больных с высшим образованием такая характеристика своего здоровья встречалась только у 16 человек (30,7%) ($\chi^2 = 3,98$, $p < 0,05$).

Из компонентов ментальной сферы достоверно различался только показатель социального функционирования, который оказался ниже также у больных ГБ со средним образованием ($39,1 \pm 7,8$ против $40,8 \pm 8,1$ ед., $p < 0,05$). Большинство из них (85 человек – 57,4%) указывали на проблемы при профессиональном общении, 1/3 отмечала трудности общения с семьей, друзьями и родственниками из-за болезни. Среди больных с высшим образованием аналогичные трудности возникали только у 11 человек (21,1%), $\chi^2 = 4,03$, $p < 0,05$.

Представляется интересным сопоставить КЖ больных ГБ в зависимости от их семейного положения. В основной группе из 205 человек 138 состояли в браке, 67 человек были одиноки (не состояли в браке, были в разводе или вдовствовали). Больные ГБ, не состоящие в браке, испытывали больше ограничений физической активности (РФФ $40,3 \pm 7,2$ против $42,0 \pm 6,8$ ед., $p < 0,05$), а также имели больше эмоциональных проблем (РЭФ $39,0 \pm 7,7$ против $40,7 \pm 7,9$ ед., $p < 0,05$). Пациенты с ГБ, не состоящие в браке, в равной мере мужчины и женщины, испытывали достоверно больше отрицательных эмоций в повседневной жизни и в контакте с окружающими (39,1% против 23,8% состоящих в браке), $\chi^2 = 5,86$, $p < 0,05$. Больные, не состоящие в браке, чаще страдали от невротизации и депрессивных наклонностей (42% против 23,2% соответственно, $\chi^2 = 8,71$, $p < 0,01$).

Во многом взаимоотношения в системе больной-семья, больной-врач зависят от того, как сам больной относится к своему заболеванию. Это отношение к болезни

становится «призмой», через которую больной смотрит на мир, поэтому было проведено изучение типов отношения к болезни у пожилых пациентов (рис.1).

В группе пожилых больных ГБ лишь у 23 человек из 205 (11,2%) имелся гармоничный тип отношения к болезни, характеризующийся трезвой оценкой своего состояния без склонности преувеличивать его тяжесть и без оснований видеть все в мрачном свете, но и без недооценки тяжести болезни. Эти пациенты стремятся во всем активно содействовать успеху лечения и не желают обременять других тяготами ухода за собой.

У 23 человек (11,2%) диагностирован эргопатический тип, характеризующийся «уходом от болезни в работу». Пациенты стараются во что бы то ни стало работу продолжать, трудятся с еще большим рвением, чем до болезни, работе отдают все время, стараются лечиться и подвергаться обследованию так, чтобы это оставляло возможность для продолжения работы.

Наконец, у 6 больных ГБ (2,9%) выявлен анозогнозический тип, т.е. активное отрицание болезни. Эти три психодиагностических типа характеризуются наименьшей выраженностью социальной дезадаптации больного в связи с заболеванием.

У 74,7 % больных ГБ встречались 2 группы патологических типов реагирования на болезнь, характеризующиеся наличием личностной дезадаптации. Первая группа из 91 пациента (44,4%) включает варианты с интрапсихической направленностью:

1) тревожный (у 17 больных – 8,3%) – характеризуется постоянным беспокойством и мнительностью в отношении неблагоприятного течения болезни, возможных осложнений, неэффективности и даже опасности лечения. Для этих пациентов характерен поиск новых способов лечения, жажда дополнительной информации о болезни, вероятных осложнениях, методах лечения, непрерывный поиск «авторитетов». Этим людей больше интересуют объективные данные о болезни (результат анализов, заключения специалистов), чем собственные ощущения, поэтому они предпочитают больше слушать высказывания других, чем без конца предъявлять свои жалобы;

2) апатический (у 24 – 11,7%) – для этих пациентов характерно полное безразличие к своей судьбе, к исходу болезни, к результатам лечения. Они утрачивают ин-

терес ко всему, что ранее волновало, пассивно подчиняются процедурам и лечению при настойчивом побуждении со стороны;

3) ипохондрический (у 17 – 8,3%) – такие пациенты сосредоточены на субъективных болезненных и иных неприятных ощущениях. Стремятся постоянно рассказывать о них окружающим. Возникает преувеличение действительных и выискивание несуществующих болезней и страданий, а также преувеличение побочного действия лекарств. Такие больные сочетают в себе желание лечиться и неверие в успех, требуют тщательного обследования и, в то же время, боятся вреда и болезненности процедур;

4) меланхолический (у 14 – 6,8%) – для этих пациентов характерна удрученность болезнью, неверие в успех даже при благоприятных объективных данных, в возможное улучшение, в эффект лечения, проявляются активные депрессивные высказывания и пессимистический взгляд на все вокруг;

5) неврастенический (у 19 – 9,3%) – поведение по типу «раздражительной слабости». Вспышки раздражения, особенно при болях, при неприятных ощущениях, при неудачах лечения, неблагоприятных данных обследования, неспособность ждать облегчения. В последующем – раскаяние за беспокойство и несдержанность.

Вторая группа из 62 пациентов (30,2%) содержит типы реагирования с интерпсихической направленностью:

1) сенситивный (у 24 человек – 11,7%) – пациенты проявляют чрезмерную озабоченность о возможном неблагоприятном впечатлении, которое могут произвести на окружающих сведения о своей болезни, опасаются, что окружающие станут избегать, считать неполноценным, пренебрежительно или с опаской относиться, сообщать неблагоприятные сведения о причине и природе болезни. Эти больные боятся стать обузой для близких из-за болезни;

2) эгоцентрический (у 7 – 3,4%) – этот тип характеризуется «уходом в болезнь», выставлением напоказ близким и окружающим своих страданий и переживаний с целью полностью завладеть их вниманием. В других людях, также требующих внимания и заботы, пациенты видят только «конкурентов» и относятся к ним неприязненно. Они постоянно желают показать свою исключительность в отношении болезни;

3) дисфорический (у 3 – 1,5%) – характерно необоснованно повышенное или пониженное настроение, пренебрежение, легкомысленное отношение к болезни и лечению, надежда на то, что «само все обойдется». Такие пациенты легко нарушают режим, хотя эти нарушения могут неблагоприятно сказываться на течении болезни.

4) паранойяльный (у 13 – 6,3%) – пациенты уверены, что болезнь – результат чьего-то злого умысла. Они крайне подозрительны к лекарствам и процедурам, стремятся приписывать возможные осложнения лечения или побочные действия лекарств халатности или злему умыслу врачей и персонала.

У 15 больных (7,4%) имели место смешанные типы отношения к болезни: тревожно-сенситивный – у 9 человек, неврастенически-дисфорический – у 2, ипохондрически-сенситивно-эгоцентрический – у 2, тревожно-ипохондрический – у 1, сенситивно-эропатический – у 1. Это смешанные типы, близкие по картине, когда система отношений еще не сложилась в единый паттерн и, соответственно, ни один из перечисленных выше типов не может быть диагностирован, а черты многих типов представлены более или менее равномерно.

Сопоставление показателей КЖ у больных с различными типами отношения к болезни продемонстрировало достоверно более низкие параметры физической и ментальной сферы у пожилых больных с дезадаптивными типами (таблица 3). Среди больных с адаптивными типами было достоверно больше людей с высшим образованием (42,3%), чем при дезадаптивных типах (19,6%, $p < 0,01$). Достоверных различий по семейному положению получено не было. Адаптивные типы встречались примерно одинаково часто у мужчин и женщин (29 и 23, соответственно), дезадаптивные типы встречались в 1,8 раза чаще у женщин (98 против 55, $p < 0,01$).

В заключение хотелось бы отметить, что стратегия адаптивного или дезадаптивного поведения больных предполагает различные варианты: активную борьбу с болезнью, принятие роли больного, игнорирование болезни и прочие защитно-приспособительные механизмы личности, которые не может не учитывать лечащий врач в активной работе с больным и его окружением [2,3,9]. Начиная лечение, врач должен не только подобрать адекватную антигипертензивную терапию для достижения це-

Таблица 3. Средние показатели КЖ у пожилых больных ГБ с адаптивными и дезадаптивными типами отношения к болезни ($M \pm \sigma$)

Показатель	Больные ГБ с адаптивными типами (n=52)	Больные ГБ с дезадаптивными типами (n=153)	p
ФФ	47,0±5,9	41,4±6,9	<0,001
РФФ	43,2±10,5	38,7±8,4	<0,002
Б	42,2±8,2	39,0±6,9	<0,002
ОЗ	43,7±7,8	36,0±8,4	<0,001
Ж	45,7±6,3	36,7±8,1	<0,001
СФ	46,5±6,6	35,9±9,2	<0,001
РЭФ	44,2±10,4	34,9±9,4	<0,001
ПЗ	45,3±6,0	36,9±8,6	<0,001

Примечание. p – достоверность различий между показателями подгрупп

левого уровня АД, но и установить доверительные отношения с пациентами в условиях психологического комфорта, формировать и поддерживать у них стремление к позитивным изменениям в образе жизни и к длительному лечению. Можно предположить, что больные с дезадаптивными типами отношения к болезни менее склонны к систематической терапии, у них ниже комплаенс, и от врача требуется больше усилий по убеждению пациента о необходимости лечения, а в некоторых случаях необходимо привлечение психотерапевта для коррекции выраженных психосоциальных нарушений.

Выводы

1) При ГБ средние показатели КЖ у пожилых по всем шкалам достоверно ниже, чем у здоровых. Социальный статус пациентов оказывает влияние на течение ГБ и КЖ боль-

ных: больные с высшим образованием более адаптированы к своему заболеванию и настроены более оптимистично на лечение и благоприятный прогноз. Больные, состоящие в браке, имеют более высокие показатели РФФ и РЭФ, у них реже встречается пониженный фон настроения.

2) Группа пожилых больных ГБ неоднородна по типам отношения к болезни. У 74,7% пациентов выявляются дезадаптивные типы, чаще у женщин. У таких больных, находящихся в состоянии хронического стресса, достоверно хуже показатели качества жизни, особенно у людей со средним образованием и у одиноких, что диктует необходимость не только проведения антигипертензивной фармакотерапии для успешного лечения, но и коррекцию психологических нарушений, а также активную санитарно-просветительскую работу по информированию населения о заболевании. ■

Литература:

1. Айвазян Т.А. Психофизиологические соотношения и особенности реактивности у больных гипертонической болезнью. Кардиология 1988; 12: 13-6.
2. Cilli M., Petramala L., Cotesta D. et al. Transverse study of personality characteristics in patients with arterial hypertension. Clin Ter. 2007; 158 (3): 219-21.
3. Новикова И.А., Сидоров П.И., Соловьев А.Г. Основные факторы риска развития психосоматических заболеваний. Терапевтический архив 2007; 79 (1): 61-4.
4. Березин Ф.Б., Безносюк Е.В., Соколова Е.Д. Психологические механизмы психосоматических заболеваний. Рос. Мед. Журнал 1998; 2: 43-9.
5. Дробижев М.Ю., Печерская М.Б. Психические расстройства и сердечно-сосудистая патология. М: Медицина; 1994.
6. Манченко Н.В., Алексанян Л.А., Любшина О.В. Влияние гипотензивной терапии на нарушения структуры сна у больных артериальной гипертензией. Русский Медицинский Журнал 2004; 7: 456-8.
7. 2007 ESH – ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J. Hypertens. 2007; 25 (9): 1751-62.
8. Серов В. А., Горбунов В. И. Влияние социально-экономических факторов на приверженность к лечению больных гипертонической болезнью. Клиническая медицина 2007; 3: 65-8.
9. Новик А.А., Матвеев С.А., Ионова Т.И. и соавт. Оценка качества жизни больного в медицине. Клиническая медицина 2000; 2: 10-3.
10. Кашерининов Ю.Р., Шаваров А.А., Виллевалльде С.В., Конради А.О., Шляхто Е.В. Качество жизни у больных гипертонической болезнью на фоне терапии рилменидином в сравнении с атиенололом. Артериальная гипертензия 2004; 10 (4): 211-4.
11. Ware J.E., Sherbourne C.D. The Mos 36-item Short-Form Health Survey (SF-36). Conceptual Framework and item selection. Medical Care 1992; 30 (6): 473-83.
12. Вассерман Л.И., Иовлев Б.В. Методика для психологической диагностики типов отношения к болезни. – Л: Изд-во НИИ им. В.М.Бехтерева; 1987.

Алгоритм клинико-диагностических мероприятий по выявлению и мониторингу глаукомы у работников, обеспечивающих движение поездов

Камаев И.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой организации здоровья и здравоохранение ГОУ ВПО «НижГМА Росздрава», г. Нижний Новгород
Леонова Е.С., к. м. н., руководитель Дорожного реабилитационного центра микрохирургии глаза, зав. отделением микрохирургии глаза, главный офтальмолог Департамента здравоохранения ОАО «Российские железные дороги», г. Нижний Новгород; **Горынина О.А.** врач – соискатель Дорожного реабилитационного центра микрохирургии глаза Дорожной клинической больницы на ст. Горький, г. Нижний Новгород

Clinical diagnostic arrangements scheme of glaucoma detection and monitoring on specialists working in railway system

Kamaev I.A., Leonova E.S., Gorynina O.A.

Резюме

Запущенные формы глаукомы у работающих лиц неизбежно ведут к кадровым потерям среди опытных квалифицированных специалистов, лишая их социальной адаптации, возможности самореализовываться в профессии и иметь стабильный финансовый доход [3]. В этой связи нами был разработан и внедрен алгоритм клинико-диагностических мероприятий по раннему выявлению и мониторингу глаукомы у лиц декретированной группы с поэтапной системой ее реализации. Дополнительно к основным трем этапам нами предложена организационная инновация - 4-ый этап – предрейсовый, с целью скринингового измерения ВГД (индикатором ИГД-02) и контроля выполнения гипотензивного режима работниками 1 группы.

Ключевые слова: работники, обеспечивающие движение поездов; первичная открытоугольная глаукома; тонометрия ИГД- 02; скрининг – тонометрия

Summary

The neglected forms of glaucoma of working persons lead to the personnel losses among experienced and qualified specialists inevitably, deprive them of social adaptation, self-realization in their occupations and stable financial income. In connection with this fact we have worked out and implemented the scheme of clinical diagnostic arrangements of the detection and monitoring of glaucoma on early stage on persons of the decreed group using the step-by-step realization system. In addition to three basic steps we proposed the organizational innovation – the 4-th step – before the trip measurement, in order to measure IOP (using the indicator IGD-02) and fulfillment control hypotensive conditions of the first group workers.

Key words: specialists working in railway system; primary open-angle glaucoma, IGD-02 tonometry; screening-tonometry.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе Междорожного реабилитационного офтальмологического центра ОАО «Российские железные дороги». Группу исследования составили 135 человек с первичной открытоугольной глаукомой, офтальмогипертензией и преглаукомой. Все ис-

следуемые являлись работниками основных профессий Горьковской железной дороги - машинисты, помощники машинистов, поездные диспетчеры.

Результаты и их обсуждение

Анализ причин отстранения от работ 1 категории на железнодорожном транспорте по классу болезней глаза и его придаточного аппарата выявил, что глаукома в исследуемой группе находится на втором - третьем месте (в разные годы), что актуализировало совершенствование существующей системы организации диагностических мероприятий для работников железнодорожного транспорта с диагнозом ПОУГ (первичная открытоугольная глаукома), непосредственно обеспечивающих движе-

Ответственный за ведение переписки -

Леонова Елена Сергеевна

603140, г. Нижний Новгород, проспект Ленина, д.18

тел: 8 910-393-41-43

e-mail: esleonova@rambler.ru

ние поездов. В этой связи нами был разработан и внедрен алгоритм клиничко-диагностических мероприятий по раннему выявлению и мониторингу глаукомы у лиц декретированной группы работников железнодорожного транспорта.

Организационной основой клиничко-диагностических мероприятий по выявлению глаукомы у лиц, непосредственно обеспечивающих безопасность движения поездов, является поэтапная система ее реализации, включающая:

1 этап – врачебно-экспертный – осуществляется специалистами врачебно-экспертных комиссий (ВЭК).

2 этап – стационарный – проводится врачом – глаукоматологом на базе ведомственных офтальмологических отделений и центров

3 этап – амбулаторно-поликлинический – врач – офтальмолог ведомственных поликлиник осуществляет систематический контроль – диспансеризацию работников с установленным диагнозом ПОУГ.

4 этап – предрейсовый – фельдшер медицинского пункта локомотивного пункта депо проводит контроль соблюдения гипотензивного режима пациентом во время проведения предрейсового медицинского осмотра.

1 этап – врачебно-экспертный. Врачом-офтальмологом ВЭК выполняется стандартное офтальмологическое обследование в соответствии с регламентирующими приказами, в рамках которого проводится обязательное измерение ВГД, являющееся одним из основных первичных методов диагностики глаукомы, а также динамического контроля эффективности проводимого лечения.

На сегодняшний день представлено большое разнообразие приборов для измерения внутриглазного давления (ВГД) – контактных и бесконтактных тонометров. Наиболее распространённые контактные методики: измерение ВГД по методу Маклакова в отечественной практике и по методу Гольдмана в зарубежных клиниках. Однако контакт роговицы с рабочей площадкой тонометров может приводить к микроэрозиям и инфицированию глаза, а использование анестетиков, специальной краски и антибактериальных препаратов способно вызвать аллергическую реакцию [1,2,4]. Затрудняет проведение измерения – необходимость стерилизации оборудования и использования расходных материалов.

Существенным недостатком пневмотонометрии (измерение ВГД посредством «воздушного выстрела») является дороговизна необходимого для его проведения оборудования и его относительная громоздкость, что не позволяет оснастить им медицинские пункты локомотивного депо и поликлиническое звено сети лечебно-профилактических учреждений ОАО «РЖД». В этой связи представляется актуальным внедрение нового современного метода быстрого и эффективного измерения ВГД, который может быть использован как на поликлиническом приеме, так и в условиях медицинских пунктов локомотивных депо.

На основании проведенного нами научного исследования по клинической апробации индикатора внутриглазного давления diathera ИГД-02 в ЛПУ и на предпри-

ятиях железнодорожного транспорта была выявлена его высокоинформативность, безопасность, портативность, относительная дешевизна, быстрота измерения, позволяющая использовать данный прибор на всех этапах оказания медицинской помощи: от доврачебных осмотров на базах локомотивных депо до хорошо оснащенных современным оборудованием Дорожных центров [5].

С целью скрининга глаукомы на 1-ом этапе нами был предложен дополнительный метод измерения ВГД с помощью индикатора ИГД-02, которое не требует стерилизации и использования расходных материалов, применения анестетиков, специальной краски, дезинфицирующих препаратов.

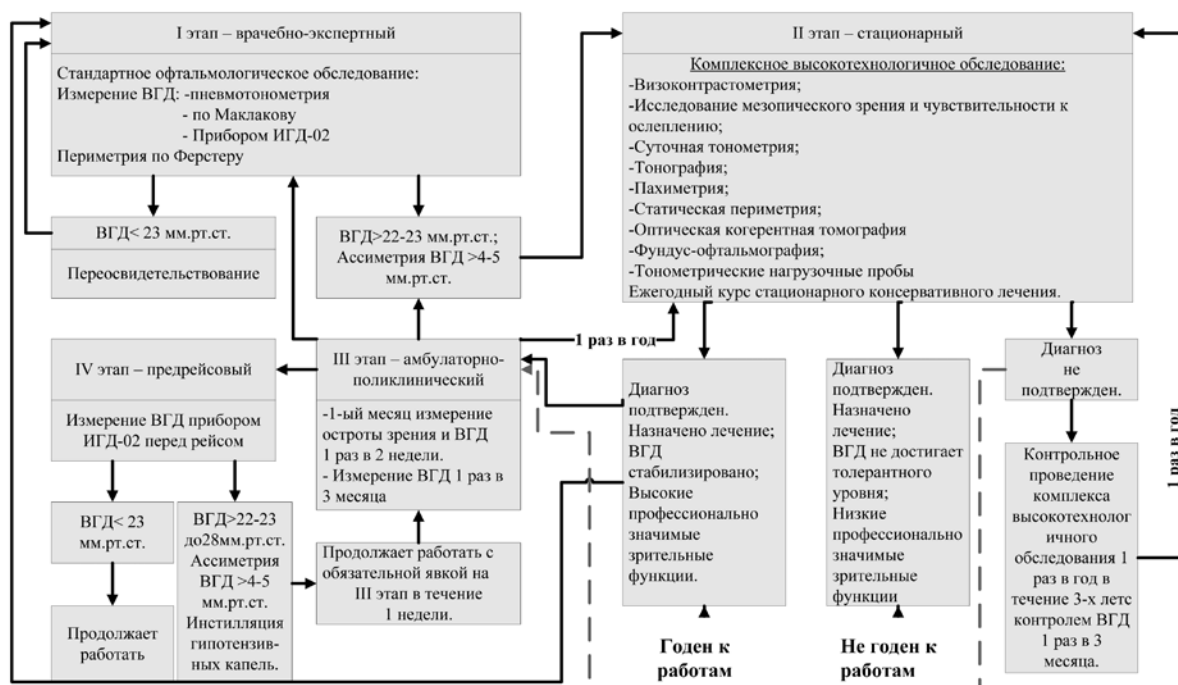
В случае если у работника, занятого в профессии по 1 категории, при прохождении комиссионного освидетельствования выявляется относительно повышенное ВГД ($>22-23$ мм.рт.ст.) или асимметрия ВГД ($>4-5$ мм.рт.ст.), он не допускается к работам (или допускается временно) и должен быть направлен на 2-ой этап – стационарный (на т.н. «экспертную» койку) для проведения высокотехнологичных клиничко-диагностических мероприятий по выявлению глаукомы (схема 1) с направлением из ведомственной поликлиники (Бланк – «Направление пациента с подозрением на глаукому»), где на него заводятся медицинская карта экспертного пациента.

Врач – глаукоматолог стационарного звена проводит диагностические мероприятия в соответствии с «Типовой программой обследования на глаукому». На данном этапе нами рекомендовано проведение следующих офтальмологических исследований: суточной тонометрии, тонографии, тонометрических нагрузочных проб, пахиметрии, статической периметрии, визоконтрастометрии, мезовизометрии, оптической когерентной томографии, фундус-офтальмографии. Обследование выполняется в течение 2-3-х дней.

Если после проведенного высокотехнологичного клиничко-диагностического обследования диагноз «глаукома» не устанавливается, работник возвращается к труду. В дальнейшем ему проводится контроль ВГД каждые 3 месяца в ведомственной поликлинике и повторное полное обследование 1 раз в год в течение трех лет на базе стационара. В случае если после трехкратного расширенного ежегодного обследования диагноз не подтверждается, пациент снимается с учета. При подтверждении диагноза «глаукома» назначается медикаментозное или лазерное лечение согласно разработанному лечебному алгоритму с целью стабилизации ВГД и глаукомной оптической нейропатии, пациент берется на постоянное диспансерное наблюдение.

Работник 1 категории работ с установленным диагнозом ПОУГ 1-2 стадии при компенсации ВГД и наличии высоких, соответствующих нормам действующего приказа, профессионально-значимых зрительных функций может быть допущен к работам связанным с движением поездов, в том числе в качестве машиниста и помощника машиниста. При этом по окончании стационарного этапа он направляется на 3 этап в ведомственную поликлинику, где берется на диспансерное наблюдение.

Схема 1. Алгоритм клинико-диагностических мероприятий по раннему выявлению глаукомы у работников железнодорожного транспорта, непосредственно обеспечивающих безопасность движения поездов



ние: первый месяц с измерением остроты зрения и ВГД каждые 2 недели, далее регулярно 1 раз в 3 месяца. Пациент ежегодно направляется на курсы стационарного консервативного лечения и расширенного офтальмологического обследования. При повышении ВГД, снижении остроты дневного и су-меречного зрения, отрицательной динамике в состоянии ДЗН, полях зрения пациент направляется на внеочередное высокотехнологичное клинико-диагностическое динамическое обследование в стационарное ведомственное звено. Вопрос о возвращении к труду в своей профессии решается в зависимости от состояния профессионально-значимых зрительных функций и стабилизации глаукомного процесса. Пациент направляется в поликлинику, при необходимости на внеочередную ВЭК, имея на руках заключение о стабилизации глаукомного процесса от врача-офтальмолога поликлиники.

Дополнительно к вышеперечисленным этапам нами предложена организационная инновация - 4 этап – предрейсовый, с целью скринингового измерения ВГД и контроля выполнения гипотензивного режима работниками 1 группы (машинистами и помощниками машинистов) с диагнозом ПОУГ 1-2 стадии. До настоящего момента во время прохождения машинистами предрейсового медицинского осмотра (ПРМО) измерения ВГД не проводилось, так как при установлении диагноза «глаукома» у этой группы работников в большинстве случаев происходило их отстранение от профессии. Нами рекомендовано при каждом осмотре перед предстоящей рабочей сменой измерение фельдшером медицинского пункта ВГД у работников с установленным диагнозом глаукома 1-2 ста-

дии (с учетом планируемого в настоящее время допуска таких специалистов к работе). Для этого каждый медицинский пункт локомотивного депо оснащается недорогим портативным транспальпебральным тонометром ИГД-02. Следует отметить, что, так как результаты измерений ВГД тонометром ИГД-02 точны только в случае применения его хорошо обученным квалифицированным средним медицинским персоналом, предварительно проводится мастер-класс для фельдшера пункта ПРМО непосредственно на его рабочем месте специалистами отделений и Центров микрохирургии глаза. При обнаружении повышенных цифр ВГД (от 22-23 мм.рт.ст. и выше, до 28-ми) на больном глазу железнодорожник в этот день допускается к работе с обязательной предварительной дополнительной инстилляцией гипотензивных капель в присутствии фельдшера. Одновременно в таких случаях фельдшер заполняет форму произвольного образца, с которой в течение недели работник должен явиться к офтальмологу в ведомственную поликлинику, а также телеграфирует о каждом случае повышения ВГД врачу-офтальмологу поликлиники в конце рабочего дня. Если в поликлинике подтверждается отсутствие компенсации и прогрессирование глаукомного процесса, то пациент направляется в стационар для проведения внеочередного высокотех-нологичного клинико-диагностического обследования. Если же выясняется, что процесс стабилен, врач-офтальмолог ведомственной поликлиники выдает справку произвольного образца о возможности допуска специалиста к работе.

В дальнейшем, с учетом развития технологий мониторинга процесса, по мере улучшения оснащенности ве-

домственных поликлиник офтальмологическим оборудованием (звена ВЭК), планируется ввести дополнительный этап в алгоритм раннего выявления патологии зрительного нерва у работников железнодорожного транспорта - создание индивидуальной медицинской электронной карты офтальмологического больного, в которую будут заноситься данные осмотра с целью получения и сохранения информации.

Выводы

1. В целях эффективной и своевременной организации лечебного процесса рекомендуется использовать предложенный алгоритм клинико-диагностических мероприятий по выявлению и мониторингу глаукомы у работников, обеспечивающих движение поездов, всеми врачами - офтальмологами ведомственных учреждений здравоохранения.

2. Необходимо допускать к работе машинистов железнодорожного транспорта с установленным диагнозом «стабилизированная и компенсированная ПОУГ 1-2 стадии» на основе контроля строгого соблюдения пациентом предписанного врачом плана наблюдения, включающего маршрут следования по диагностическим и клинико-экспертным этапам медицинской помощи.

3. Для раннего выявления глаукомы и динамического контроля уровня офтальмотонуса рекомендуется использовать на всех этапах оказания медицинской помощи в учреждениях здравоохранения ОАО «РЖД» - от пунктов предрейсовых медицинских осмотров на базах локомотивных депо до хорошо оснащенных современным оборудованием Дорожных центров микрохирургии глаза портативный и высокоточный индикатор внутриглазного давления diathera (ИГД-02). ■

Литература:

1. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Ставцкая Т.В. Офтальмофармакология - М., ГЭОТАР-МЕД, 2004. - 487 с.
2. Илларионова А.Р., Пилецкий Н.Г. Исследование достоверности показаний тонометра для измерения внутриглазного давления через веко (ТГДц-01 «ПРА» Клини. офтальмол. - 2001.- №2.- С. 55-56.
3. Капцов В.А., Панкова В.Б., Кутовой В.С. Основные факторы профессионального риска у работников железнодорожного транспорта. Гигиена и санитария. - 2001. 7 №1. С. 38743.
4. Нестеров А.П. Глаукома - М., ООО " Медицинское информационное агенство", 2008 - 256 с.
5. Леонова Е.С. Клиническая апробация индикатора внутриглазного давления ИГД - 02 в системе железнодорожного здравоохранения; Е.С. Леонова, О.А. Горынина, Е.А. Караловская. Глаукома. - 2009. - № 4. - С. 49

Медицинские технологии, коррегирующие качество жизни рабочих алюминиевого производства

Хасанова Г.Н. — к. м. н. ФГУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, г. Екатеринбург

Medical technologies, correcting the quality of the life of workers of aluminium manufacture

Khasanova G. N.

Резюме

Разработаны и апробированы три комплекса природных и преформированных лечебных факторов для коррекции показателей качества жизни рабочих электролитического производства алюминия. Лучшие результаты отмечены при назначении грязевых аппликаций на суставы в сочетании с галотерапией, как фактора общего воздействия на организм, или ДМВ-терапии, усиливающей реализацию лечебного действия грязевых аппликаций.

Ключевые слова: профилактика хронической профессиональной интоксикации соединениями фтора, физиобальнеотерапия, качество жизни

Summary

Three complexes natural and preformed medical factors for correction of indicators of quality of a life of workers of electrolytic manufacture of aluminium are developed and approved. The best results are noted at appointment of mud applications to joints in a combination with halotherapy, as factor of the general influence on an organism, or the DMV-THERAPY strengthening realisation of medical action of mud applications.

Keywords: preventive maintenance of a chronic professional intoxication by fluorine connections, fizioabalneotherapy, quality of a life

Введение

Рабочие производства алюминия подвергаются неблагоприятному воздействию пыли сложного химического состава, содержащей фтор и его соединения, что создает риск развития хронической профессиональной интоксикации соединениями фтора (ХПИСФ) [1].

В основу ранней диагностики ХПИСФ положен синдромный принцип, учитывающий как начальные проявления поражения костной (основной) системы, так и патологию висцеральных систем организма, обусловленную общетоксическим действием фтористых соединений [2].

Профессиональные болезни являются причиной снижения уровня здоровья и работоспособности, нетрудоспособности и инвалидности трудящихся, что неизменно приводит к снижению их качества жизни (КЖ) [3]. Исследования физического состояния, психологического и социального аспектов жизни рабочих с помощью оценки КЖ может представлять ценную информацию при организации профилактических и лечебных мероприятий.

Цель работы: изучить эффективность комплексов физиобальнеотерапии для коррекции показателей качества жизни у рабочих электролиза алюминия.

Материал и методы

Анализ показателей КЖ до и после физиобальнеотерапии проводили в клинике Екатеринбургского медицинского научного центра профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий у 104 рабочих-электролизников (мужчин), входящих в группу риска по развитию ХПИСФ (стаж работы от 12 до 29 лет, возраст от 32 до 57 лет) Богословского и Уральского алюминиевых заводов, расположенных на территории Свердловской области.

Вредными факторами электролиза алюминия являются фтористые соединения, диалюминий триоксид (глинозем), смолистые вещества, бенз(а)пирен, оксиды серы, магнитные поля, тяжелый физический труд, неблагоприятный микроклимат. Общая оценка условий труда рабочих-электролизников с учетом комбинированного воздействия всех факторов производственной среды и трудового процесса соответствует классу 3.3-3.4.

Подбор лечебных факторов осуществлялся в соответствии с патогенезом ХПИСФ, начальные признаки которой обнаруживались у отобранного контингента рабочих - выраженный болевой синдром опорно-двигательного аппарата, вегето-сосудистые нарушения или артериальная гипертензия (АГ).

Ответственный за ведение переписки -

Леонова Елена Сергеевна

603140, г. Нижний Новгород, проспект Ленина, д.18

тел: 8 910-393-41-43

e-mail: esleonova@rambler.ru

Таблица 1. Динамика показателей качества жизни рабочих-электролизников под влиянием коррегирующей терапии, M+m

Группы		Показатели качества жизни (баллы)							
		ФА	РФ	ФБ	ОЗ	ЖС	СА	РЭ	ПЗ
1	До лечения	48,4±2,3	21,9±4,7	35,8±2.1	42,0±1,4	47,3±1,4	43,0±2,7	14,6±4,0	51,8±2,1
	После лечения	70,2±4,0	44,4±6,6	46,8±2,2	41,9±1,6	50,7±1,0	38,7±2,2	48,4±8,5	65,2±2,2
	p<	0,001	0,01	0,01				0,01	0,001
2	До лечения	53,7±2,6	24,1±4,4	33,5±3,7	38,8±2,1	42,4±2,4	45,6±3,6	23,0±6,2	52,4±3,8
	После лечения	61,0±3,1	50,7±7,8	47,0±3,0	46,4±2,0	48,4±1,9	45,3±2,3	41,0±9,1	54,0±2,9
	p<	0,05	0,001	0,001	0,001	0,05		0,05	
3	До лечения	46,8±2,5	13,2±4,4	31,7±1,9	38,0±1,5	43,0±1,8	44,1±1,8	12,0±4,7	45,9±2,2
	После лечения	51,5±2.4	39,7±5,5	41,6±2,5	38,7±1,4	47,1±1,8	38,8 ±1,8	28,0±6,0	61,7±2,2
	p<			0,05					0,01
Общая популяция		75,9±0,7	59,7±1,1	65,9±0,8	55,4±0,6	54,5±0,6	71,6±0,7	60,7±1,1	58,6±0,5

Проводилась апробация трех комплексов в трех группах рабочих, сопоставимых между собой по возрасту и стажу. Первая группа состояла из 32 человек (стаж работы от 12 до 27 лет, возраст от 33 до 56 лет; средний стаж – 19,6±0,7 г., средний возраст 48,1±1,1 г.), пролеченных комплексом, состоящим из ДМВ-терапии и грязевых аппликаций на поврежденные суставы. Во вторую группу вошли 17 человек (стаж работы от 12 до 29 лет, возраст от 32 до 57 лет; средний стаж – 21,2±1,7 г., средний возраст 49,2±1,7 г.), у которых был применен лечебный комплекс из гало-аэрозольной терапии и грязевых аппликаций на суставы. 55 рабочих составили третью группу (стаж работы от 12 до 29 лет, возраст от 33 до 55 лет; средний стаж – 19,9±0,9 г., средний возраст 47,4±1,0 г.), имевших комплекс из электросна и йодо-бромных ванн. Первые два физиотерапевтические комплекса применялись у больных с выраженным болевым синдромом костно-суставного аппарата и сопутствующей вегето-сосудистой дистонией или артериальной гипертензией (вторая группа рабочих предъявляла жалобы также на кашель, одышку). Третий комплекс был апробирован у больных с АГ 1 и 2 ст. и умеренно выраженным костно-суставным болевым синдромом.

Для оценки КЖ использована русская версия опросника MOS SF-36 путем анкетирования по следующим 8 показателям: физическая активность (ФА), роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности (РФ), физическая боль (ФБ), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность (ЖС), социальная активность (СА), роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (РЭ), психическое здоровье (ПЗ) [4,5].

Результаты и обсуждение

В исходном состоянии у рабочих всех трех групп средние величины восьми анализируемых показателей

КЖ были статистически значимо снижены по сравнению со среднепопуляционными значениями населения Российской Федерации того же возраста, что свидетельствовало о существенном снижении уровня физической активности, общего здоровья, жизненного тонуса и психического здоровья и, по-видимому, объясняется влиянием неблагоприятных факторов производства.

Таб.1. Как следует из представленных данных (таб.1) после лечения первым комплексом наблюдалось статистически значимое улучшение показателей физической активности и психического благополучия, снижение болевых ощущений, уменьшение роли физических и эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности ($p<0,01-0,001$). Применение второго комплекса позволило получить положительные сдвиги по большинству параметров КЖ пациентов. По средним данным существенно улучшались показатели ФА, РФ, ФБ, ОЗ, ЖС и РЭ ($p<0,05-0,001$). Таким образом, в отличие от первой группы дополнительно значимо повысилась оценка общего восприятия здоровья и жизненного тонуса. Оценка пациентами социальной активности была низкой и не увеличилась после лечения. Показатель психического благополучия соответствовал среднепопуляционным значениям. Реакция на третий лечебный комплекс была минимальной. Статистически значимо улучшались только показатели объема субъективных болевых ощущений и общего психологического благополучия. Наряду с этим при исследовании состояния сердечно-сосудистой системы были отмечены более выраженные положительные изменения клинко-функциональных показателей. Наблюдался регресс интенсивности боли в области сердца, достоверное ($p<0,05$) снижение АД как систолического, так и диастолического, улучшение показателей биоэлек-

трической активности по электрокардиографии и сократительной способности миокарда по эхокардиографии.

Обсуждение. Таким образом, после лечения все три комплекса вызвали статистически значимое снижение объема болевых ощущений в костях и суставах, которые типичны для воздействия на человека соединений фтора. В то же время во всех трех группах обследованных не наблюдалось изменений сниженного в исходном состоянии показателя уровня социальной активности, что, по-видимому, объясняется нахождением пациентов в стационаре и ограничением участия в общественной деятельности и личных контактах. Под влиянием первого комплекса у пролеченных рабочих существенно увеличивался показатель физической активности, уменьшалась в 2 раза роль физических проблем и в 3 раза роль эмоциональных проблем в ограничении жизнеспособности. При воздействии курса галотерапии и грязевых аппликаций (второй лечебный комплекс) наряду с увеличением физической активности, снижением объема болевых ощущений и уменьшением роли физических и эмоциональных

проблем в жизнедеятельности пациентов повысился жизненный тонус и оценка общего состояния здоровья. Динамика показателей КЖ пациентов третьей группы была менее выражена. Примененный для лечения лиц третьей группы комплекс, включал методы общего воздействия на организм и является технологией выбора у лиц с выраженной вегето-сосудистой дистонией, артериальной гипертензией и при наличии противопоказаний для назначения грязелечения.

Итак, проведенные исследования показали положительное влияние природных и преформированных лечебных факторов на показатели качества жизни рабочих электролитического производства алюминия. Лучшие результаты отмечены при назначении грязевых аппликаций на суставы, обладающих противовоспалительным, метаболическим, трофическим, дефибрирующим и иммуномоделирующим эффектом, в сочетании с галотерапией, как фактора общего воздействия на организм, или ДМВ-терапии, усиливающей реализацию лечебного действия грязевых аппликаций. ■

Литература:

1. Жовтяк Е.П., Лихачева Е.И., Рослый О.Ф. и др. Вопросы медицины труда и промышленной экологии: сб. науч. тр. – Екатеринбург, – 2001. – С. 3-7.
2. Жовтяк Е.П., Семеникова Т.К., Ярина А.Л., Широков В.А. и др. Медицина труда и промышленная экология. – 2000. – №3. – С. 17-20.
3. Лихачева Е.И., Рослый О.Ф., Жовтяк Е.П., Фатеева О.П., Федорук А.А., Слышкина Т.В. Приоритетные факторы профессионального риска и состояние здоровья рабочих уральских алюминиевых заводов. Материалы III Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье»: сб. науч. тр. – М. – 2004. – С. 119-121.
4. Новик А.А., Ионова Т.И., Кайд П. Исследование качества жизни в медицине. – М.: Гозтар, 2001. – С. 122.
5. Чучалин А.Г., Белевский А.С., Черняк Б.А., Алексеева Я.Г., Трофименко И.Н., Зайцева А.С. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких в России: результаты многоцентрового популяционного исследования «ИКАР-ХОБЛ». Пульмонология. – 2005. – №1. – С. 93 - 102.

Состояние системы кровообращения у работников металлургического предприятия

Карпунина Н.С., к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1 ГОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава, г. Пермь
Глебова С.А., к.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе ООО «Медицинский холдинг «Технологии здоровья», г. Пермь

The condition of cardiovascular system in employers of metallurgical works

Karpunina N.S., Glebova S.A.

Резюме

Цель работы - определить распространенность и особенности течения сердечно-сосудистых заболеваний у сотрудников металлургического предприятия. Под наблюдением находились 128 работников в возрасте $47,6 \pm 9,6$ года, 51% из них - мужчины. Определяли антропометрические данные, проводили анкетирование, ЭКГ, ультразвуковое исследование сердца. ИМТ в исследуемой когорте составил $27,07 \pm 4,72$ кг/м². Нормальную массу тела имели лишь 34% обследованных. Количество курящих составило в среднем 26,6%. Целевой уровень общего холестерина зарегистрирован у 41% лиц без признаков сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и лишь у 8% пациентов с диагностированным ССЗ. При этом статины принимали не более 1% сотрудников с дислипидемией. Обращает внимание более высокая распространенность АГ (на 10,5% выше, чем в России). Среди гипертоников медикаментозную терапию получали 40% пациентов, из них целевого уровня АД достигали только 14,5%. Доля средств, не относящихся к антигипертензивным, составила 40%. В исследовании подтверждается необходимость плановых профилактических осмотров с целью выявления факторов риска, профилактики и своевременного лечения сердечно-сосудистых заболеваний у лиц трудоспособного возраста.

Ключевые слова: курение, ожирение, гипертония, работники металлургического предприятия

Summary

The aim was to evaluate the prevalence and peculiarities of cardiovascular diseases in employers of metallurgical works. We observed 128 people, average age - $47,6 \pm 9,6$ years, men - 51%. Observation included height, body mass, ECG, echocardiography and questionnaire. The body mass index was $27,07 \pm 4,72$ kg/m², normal body mass was in 34% of employers. The percentage of smokers was 26,6%. Normal cholesterol had 41% of people without cardiovascular diseases and only 8% of people with proved cardiovascular disease. But statins accepted 1% of workers with dislipidemia. The prevalence of hypertension was for 10,5% higher than in Russia generally. Only 40% of people with high blood pressure used drugs, but normal blood pressure had 14,5% of them. 40% of accepted drugs were not really antihypertensive. So, the investigation showed the necessity of regular observations to reveal the risk factors and to start early the proper therapy in people of able-bodied age.

Key words: smoking, obesity, hypertension, employers of metallurgical works

Введение

В современном обществе болезни системы кровообращения прочно удерживают лидирующее положение в структуре общей смертности. Ишемическая болезнь сердца и мозговой инсульт, как наиболее часто встречающиеся формы, ответственны за 45% всех случаев смерти в индустриальных странах. За последние два десятилетия в России отмечается рост смертности от этих забо-

леваний, неразрывно связанных с артериальной гипертонией (АГ) [1]. Особую тревогу вызывают широкое распространение АГ среди трудоспособного населения, приводящее к ранней инвалидизации и снижению продолжительности жизни. По последним данным Рабочей группы Всемирной Организации Здравоохранения, Россия по смертности от ИБС и инсультов мозга занимает одно из первых мест в Европе. В Российской Федерации среди мужчин 45-74 лет 87,5% случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний приходится на ИБС и инсульт, а доля указанных заболеваний в структуре общей смертности составляет 40,8%. У женщин того же возраста аналогичные показатели составляют 85% и 45,4% соответственно. В этой связи особую актуальность приобретают мероприятия по первичной профилактике и раннему вы-

Ответственный за ведение переписки -

Карпунина Наталья Сергеевна

Адрес: 614036, г. Пермь, ул. Леонова, д. 23, кв. 57.

Телефон: 8 (342) 226 67 78; 89028312412

E-mail: karpuninapsma@mail.ru

явлению сердечно-сосудистых заболеваний в трудоспособном возрасте [2].

Изложенное выше определило **цель** настоящего исследования – на основании данных углубленного кардиологического профилактического осмотра определить распространенность и особенности течения сердечно-сосудистых заболеваний у сотрудников металлургического предприятия.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 128 работников Чусовского металлургического завода, 51% из них - мужчины. Средний возраст вошедших в исследование – $47,6 \pm 9,6$ года (средний возраст мужчин $48,8 \pm 10,0$ года, женщин – $46,4 \pm 9,2$ года). Комплексное обследование включало определение антропометрических данных, анкетирование, осмотр врача-кардиолога, ЭКГ, ультразвуковое исследование сердца с последующей повторной консультацией кардиолога, при необходимости ультразвуковое исследование почек. В качестве антропометрического показателя был взят индекс массы тела (ИМТ), который рассчитывался по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{Вес (кг)} / \text{Рост}^2 \text{ (м)}$. Артериальное давление измеряли в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии (2008), уровень сердечно-сосудистого риска рассчитывали по «Фремингемской модели». Определение холестерина и его фракций проводили с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-БЕСТ», г.Новосибирск согласно прилагаемым инструкциям.

Результаты и обсуждение

ИМТ в исследуемой когорте составил $27,07 \pm 4,72$ кг/м², причем у женщин он оказался достоверно выше, чем у мужчин – $27,59 \pm 4,56$ против $26,50 \pm 4,86$ кг/м² ($p=0,046$). Нормальную массу тела имели лишь 34% обследованных, ожирение I и более степени выявлено у 25% работников.

Актуальность полученных данных обусловлена тем, что увеличение ИМТ ассоциируется с экспоненциальным ростом количества сердечно-сосудистых катастроф и смерти (например, у пациента с ИМТ 33 кг/м² риск катастроф в 7 раз выше, чем при нормальной массе тела) [2]. Ожирение – источник значительных экономических потерь: расходы на лечение страдающих ожирением составляют 8-10% от всех годовых затрат на здравоохранение. При умеренном и выраженном ожирении средние годовые затраты на медицинское обеспечение повышаются на 24 и 44% соответственно. Признание ВОЗ ожирения новой неинфекционной “эпидемией” XXI века требует активного внимания к этой проблеме. В этой связи по-прежнему актуальной является разработка и внедрение эффективных профилактических мероприятий на популяционном и индивидуальном уровнях (пропаганда здорового образа жизни и правильного питания, создание условий для занятий физкультурой и спортом), а также медикаментозное лечение больных с ожирением на основе принципов “доказательной медицины”.

По результатам анкетирования количество курящих пациентов составило в среднем 26,6%. На сегодняшний день борьба с курением признана самой актуальной задачей в профилактических мероприятиях в отношении ИБС. Необходимость данных мероприятий подтверждает и тот факт, что не только активное, но и пассивное курение ведёт к прогрессированию атеросклероза [4]. В настоящем исследовании данный фактор риска, в отличие от избыточной массы тела, преобладал у мужчин (44,4% против 9,2%, $p<0,0000$).

Целевой уровень общего холестерина по результатам исследования зарегистрирован у 41% лиц без признаков сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и лишь у 8% пациентов с диагностированным ССЗ. Целевой уровень ХС ЛПНП среди лиц без кардиоваскулярной патологии определяли у 32%, среди лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями – у 4%. При этом статины принимали не более 1% сотрудников с дислипидемией.

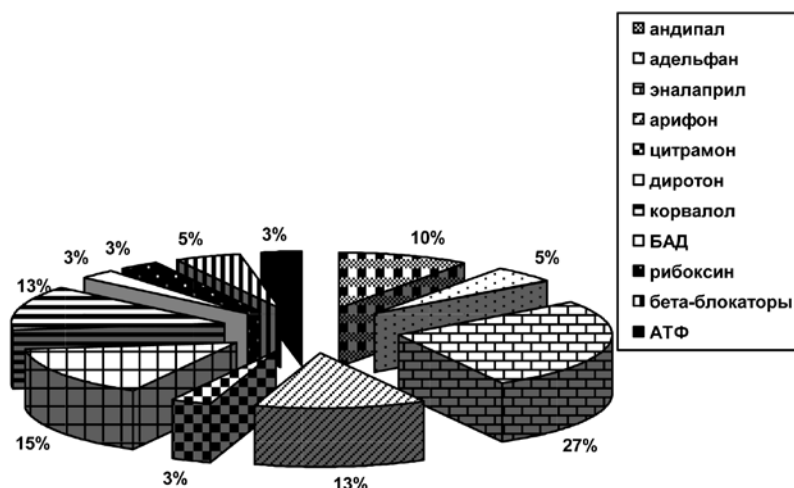


Рис. 1. Структура препаратов, принимаемых работниками предприятия для снижения артериального давления.

Жалобы на повышение АД отметили 42,2% респондентов. Учитывая половозрастную характеристику и результаты статистического анализа распространенности АГ в РФ, ожидаемая распространенность гипертонии среди работников была 40,5%. На врачебном приеме нормальное артериальное давление (АД) было зафиксировано лишь у 25% обследованных, 35% имели стойкое повышение АД (выше 140 мм рт.ст.), а 40% – высокое нормальное АД. На основании данных анамнеза и объективного обследования диагноз АГ был зарегистрирован у 37,5% сотрудников. Важно отметить, что пациенты с АГ средней степени риска (риск развития сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие 10 лет 15-20%) составили 29%, а высокого и очень высокого риска (риск катастроф в ближайшие 10 лет более 20% и 30% соответственно) – 50 % и 17%.

Тактика достижения целевых значений АД и, как следствие, снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности крайне актуальна в России в связи с высокой экономической отдачей от ее реализации. Тем не менее, в ходе проведенного исследования установлено, что среди гипертоников медикаментозную терапию получали лишь 40% пациентов, из них целевого уровня АД достигали только 14,5%. Структура препаратов, принимаемых работниками предприятия для снижения артериального давления, представлена на рис.1.

По-прежнему велика доля средств, не относящихся к антигипертензивным и не имеющих доказательной базы: «андипал», «адельфан», «цитрамон», «корвалол», «рибоксин», «АТФ» и биологически активные добавки вместе составили 40% от всех используемых в лечении гипертонии препаратов [3].

Помимо гипертонической болезни в структуру кардиоваскулярной патологии по результатам профосмотра вошли: стенокардия напряжения – 7,8%, инфаркт миокарда в анамнезе – 0,78%, пороки сердца (врожденные и приобретенные, в т.ч. ревматические и дегенеративные) – 6,9%, нарушения ритма сердца – 17,8%, нейроциркуляторная дистония, вегетативные расстройства климактерического периода – 29,2%. Следует отметить, что трое пациентов нуждались в экстренной госпитализации с клиникой острого коронарного синдрома и декомпенсацией сахарного диабета на фоне гипертонической болез-

ни, осложненной расстройством мозгового кровообращения в анамнезе.

На основании проведенного обследования 39 (30,5%) сотрудникам назначены консультации узких специалистов (эндокринолога, ангиохирурга, пульмонолога и др.). Кардиохирургическое лечение показано 7 (5,5%) работникам.

Дообследование с учетом спектра предъявляемых жалоб и физикальных данных было рекомендовано 81 (63,3%) работающим, из них 51 – велоэргометрия, 18 – длительное мониторирование ЭКГ, 12 – коронаровентрикулография. Плановая госпитализация была показана 15 (11,7%) больным.

Полученные данные, касающиеся факторов риска кардиоваскулярных заболеваний у работников металлургического предприятия, отражают ситуацию в популяции в целом. Обращает внимание более высокая распространенность АГ (на 10,5% выше, чем в среднем в Российской Федерации), причем неблагоприятным можно считать тот факт, что более половины гипертоников уже находятся в зоне высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых катастроф. Работники горячих цехов в силу специфики своих профессиональных обязанностей употребляют повышенное количество поваренной соли, тяжелый физический труд сопровождается увеличением мышечной массы, что требует дифференциальной диагностики с истинным ожирением. Тем не менее, стратификация больных по степени риска позволяет выделить группы для преимущественной социально-медицинской поддержки.

Низкую приверженность лечению отчасти можно объяснить и невысокой информированностью работников Чусовского металлургического завода о своих заболеваниях, отсутствием достаточного количества медицинских работников, занимающихся диспансеризацией и пропагандой здорового образа жизни, недоступностью современных лекарственных препаратов в районных центрах. В этом случае подтверждается необходимость плановых профилактических осмотров с целью выявления факторов риска, профилактики и своевременного лечения сердечно-сосудистых заболеваний у лиц трудоспособного возраста. Это позволит предотвратить раннюю инвалидизацию и излишние материальные затраты, связанные с терапией осложнений.■

Литература:

1. Оганов Р.Г. Несбывшиеся надежды и парадоксы профилактической кардиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 7: 4 - 10.
2. Национальные клинические рекомендации. Сборник/ Под ред. Р.Г.Оганова. – 2-е издание. – М.: Изд-во «Силиция-Полиграф», 2009.–528с.
3. Провоторова Г.Н., Максименко В.Б., Боякова Л.Г. и соавт. Выбор лекарственного препарата для лечения артериальной гипертензии у работников крупного промышленного предприятия. Артериальная гипертензия. 2005; 3 (11): 204-207.

Состояние тканей пародонта у рабочих производства стекловолокна

Кабилова М.Ф., доцент кафедры терапевтической стоматологии ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», г.Уфа

The parodontal tissue state in glass fiber workers

Kabirova M.F.

Резюме

Проведено стоматологическое обследование 500 рабочих производства непрерывного стекловолокна. Выявлены значительные изменения в тканях пародонта в зависимости от стажа работы на вредном производстве.

Ключевые слова: пародонт, производство стекловолокна

Summary

the paper focuses on the results of the parodontal tissue state studies in 500 glass fiber workers. Significant changes in the parodontal tissues depending on length of work and contact with hazardous occupational factors have been identified.

Key words: parodontal tissue diseases, glass fiber industry

Введение

Производство непрерывного стеклянного волокна в основном состоит из технологических процессов приготовления замасливателей и выработки стекловолокна. Как показали исследования прошлых лет [1,2]. Операторы получения непрерывного стекловолокна подвергаются комбинированному (паро-газо-аэрозольная смесь компонентов нескольких замасливателей) и комплексному воздействию химических агентов (одновременное ингаляционное и эпикутанное поступление в организм в результате обильного загрязнения замасливателями кожных покровов) в сочетании с пылью стекловолокна и высокой температурой в помещениях.

Мадиева М.Н. (1994) определила высокую распространенность и интенсивность кариеса зубов, а также заболеваний пародонта с увеличением стажа работы на производстве стекловолокна. В патогенезе развития кариеса зубов и заболеваний пародонта у работающих в основных цехах производства стекловолокна определена существенная роль снижения pH ротовой жидкости, скорости и величины ее секреции, увеличение общего белка, понижение активности некоторых ферментов. Это способствует интенсивному образованию зубного налета и усилению его кариесогенных свойств [3].

Еще в 1975 году в работах В.В.Шварца и А.Р.Га у рабочих производства стекловолокна выявлена зависимость распространенности и интенсивности болезней пародонта от производственных факторов.

Целью нашей работы явилось изучение распространенности и интенсивности воспалительных заболеваний тканей

пародонта у рабочих производства стекловолокна в зависимости от стажа работы.

Материалы и методы

Проведено комплексное стоматологическое обследование 500 рабочих производства стекловолокна (ОАО «Стекло-нит»). В качестве контрольной группы наблюдались 500 рабочих ОАО «УМПО». Формирование контрольной группы было обусловлено имеющимися различиями в условиях труда (отсутствие вредных веществ, характерных для производства стекловолокна, в воздухе рабочей зоны, оптимальный микроклимат в помещениях).

Обследование и динамическое наблюдение во всех группах проводились в одинаковые сроки. В диагностике воспалительных заболеваний пародонта, оценке их тяжести и распространенности использовали общепринятые классификации. Обследование состояния полости рта проводили на основе рекомендаций ВОЗ (1991).

Результаты и обсуждение

При оценке воспаления тканей пародонта (индекс РМА (Ратна, 1960)) в группе рабочих со стажем до 10 лет легкая степень воспаления нами определена у 47,1±0,05%, в группе со стажем от 10 до 20 лет – у 24,1±0,40%, в группе со стажем более 20 лет – у 2,7±0,02%. С увеличением стажа работы отмечается увеличение степени воспаления в тканях пародонта. Так в группе со стажем до 10 лет средняя степень воспаления диагностирована у 48,5±0,15%, тяжелая степень 3,6±0,05% (локализованная форма). В группе со стажем от 10 до 20 лет средняя степень воспаления определена у 67,2±0,35%, тяжелая степень 8,7±0,25%. В группе со стажем более 20 лет чаще диагностировалась средняя степень воспаления – у 61,3±0,45% осмотренных, однако и тяжелая степень воспаления в данной группе диагностировалась значительно чаще – у 20,7±0,35%.

Ответственный за ведение переписки -
Кабилова М.Ф.,
450077, г.Уфа, ул. Цюрупы, д.77, кв.13
e-mail:Rolans92@yandex.ru

Данные литературы и результаты наших предварительных исследований показывают, что практически 100% осмолренных нуждаются в лечении заболеваний пародонта, что подтверждается определением индекса CPITN.

При исследовании компонента индекса CPITN – TN (treatment need – указывает необходимые лечебные процедуры), нами выявлено, что удельный вес компонента TN1 (инструктаж по гигиене полости рта) преобладает в контрольной группе, TN2 и TN3 у работающих на производстве стекловолокна. То есть, в группах, подвергающихся воздействию вредных промышленных факторов, больше лиц, которым требуется оказание квалифицированной помощи в большем объеме. В таких группах, кроме обучения рациональной гигиене полости рта, требуется проведение комплексного лечения, с привлечением смежных специалистов.

Среди рабочих производства стекловолокна определен низкий уровень здоровых секстантов. В группе со стажем работы до 10 лет процент здоровых секстантов составил $5,14 \pm 0,32\%$, в группе со стажем работы от 10 до 20 лет – $4,83 \pm 0,22\%$, в группе со стажем более 20 лет – $3,62 \pm 0,14\%$. В контрольной группе среди лиц, имеющих стаж работы до 10 лет, данный компонент составил $19,5 \pm 1,5\%$, у работающих от 10 до 20 лет – $15,6 \pm 2,22\%$, в группе со стажем более 20 лет – $11,7 \pm 1,44\%$ обследованных ($p < 0,05$).

Число интактных сегментов из расчета на одного обследованного составило в группе со стажем работы до 10 лет всего $0,6 \pm 0,01\%$ сегмента, в группе со стажем более 20 лет – $0,23 \pm 0,01\%$. В контрольной группе распространенность данного признака составила $1,8 \pm 0,02\%$ у лиц со стажем до 10 лет, в группе со стажем более 20 лет данный показатель был ниже и составлял $0,7 \pm 0,02\%$ ($p < 0,05$).

При изучении структуры индекса нуждаемости в лечении заболеваний пародонта наиболее часто диагностируемым признаком являлся признак «пародонтальный карман глубиной 4–5 мм». При этом мы отмечали, что с увеличением стажа работы на вредном производстве, происходило увеличение распространенности данного показателя. Так в группе со стажем до 10 лет на производстве стекловолокна он диагностировался в $45,3 \pm 3,66\%$ случаев, в группе со стажем от 10 до 20 лет также отмечается рост данного показателя – он составил $66,8 \pm 5,44\%$. В группе со стажем более 20 лет отмечалось снижение данного признака до $59,3 \pm 4,3\%$. В контрольной группе этот признак был самым низким и составил у лиц со стажем до 10 лет $28,6 \pm 1,1\%$. С увеличением стажа работы растет число лиц с данным признаком поражения тканей пародонта. В группе со стажем от 10 до 20 лет – $36,3 \pm 4,6\%$, со стажем более 20 лет – $39,2 \pm 3,3\%$ осмолренных рабочих ($p < 0,05$).

Интенсивность развившегося, выраженного вида патологии тканей пародонта на одного обследованного постоянно нарастает: количество секстантов с пародонтальным карманом от 4 до 5 мм на одного обследованного рабочего производства стекловолокна увеличилось с $1,7 \pm 0,04$ в группе со

стажем до 10 лет до $3,3 \pm 0,06$ у рабочих группы со стажем более 20 лет. В контрольной группе интенсивность данного признака увеличилась с $0,7 \pm 0,04$ до $1,6 \pm 0,06$.

Вторым признаком по частоте выявления было наличие твердых зубных отложений. На производстве стекловолокна твердые зубные отложения в группе со стажем до 10 лет определялись у $40,3 \pm 3,7\%$ осмолренных лиц, при интенсивности поражения одного сегмента из расчета на одного обследованного $1,5 \pm 0,02$. В группе со стажем от 10 до 20 лет данный показатель также снижался и составил $16,0 \pm 1,7\%$ ($p < 0,05$), интенсивность процесса составила $1,1 \pm 0,03$. У рабочих со стажем более 20 лет он был ниже в 3,2 раза, чем группе со стажем до 10 лет ($p < 0,05$), при интенсивности $0,43 \pm 0,01$. В контрольной группе зубной камень выявлен у $34,3 \pm 2,4\%$ в группе со стажем до 10 лет, у $27,8 \pm 1,3\%$ в группе со стажем от 10 до 20 лет и у $22,7 \pm 3,4\%$ ($p < 0,05$). Число сегментов с зубным камнем на одного обследованного в этих группах составило $2,16 \pm 0,06$ и $1,38 \pm 0,04$ соответственно.

Максимальная частота встречаемости кровоточивости десен при зондировании была у осмолренных в контрольной группе со стажем более 20 лет – $18,6 \pm 1,9\%$. Интенсивность процесса также росла с увеличением стажа работы с $1,13 \pm 0,05$ до $1,47 \pm 0,07$.

Выводы

Результаты нашего исследования свидетельствуют о снижении признака кровоточивости десен при увеличении стажа работы. При стаже работы до 10 лет данный признак определен у $4,6 \pm 1,3\%$ осмолренных. Данный признак встречается в 1,8 раз реже в у лиц, имеющих стаж работы от 10 до 20 лет. Частота кровоточивости десен была минимальной в группе со стажем более 20 лет у лиц, что в 4,6 раз ниже, чем в контрольной группе. Число сегментов с кровоточивостью десен на одного обследованного производства стекловолокна снизилась в группах наблюдения с $1,1 \pm 0,02$ до $0,43 \pm 0,01$.

Пародонтальные карманы более 6 мм чаще выявлялись у рабочих производства стекловолокна в группе со стажем более 20 лет ($22,4 \pm 3,7\%$). Это в 5,3 раза больше, чем в группе со стажем до 10 лет. В контрольной группе данный признак диагностировался у $4,3 \pm 0,4$ в группе с наименьшим стажем и $7,8 \pm 1,8\%$ со стажем более 20 лет ($p < 0,05$).

Рост интенсивности числа неучтенных сегментов на одного обследованного был выявлен во всех группах. При этом он был максимальным в группе со стажем более 20 лет на производстве стекловолокна.

Анализируя полученные данные, мы выявили, что с увеличением времени контакта с ксенобиотиками, происходит увеличение тяжелых признаков поражения тканей пародонта, рост распространенности и интенсивности воспалительных заболеваний тканей пародонта. ■

Литература:

1. Карамова Л.М., Каримова Л.К., Башарова Г.Р. Профессиональный риск для здоровья работников химических и нефтехимических производств. Уфа, 2006.
2. Симонова Н.И. Роль профессионально производственных факторов в формировании реги-

- ональных техногенных экологических рисков: Автореф. дисс. ...док.мед.наук.-М.-1998.-48 с.
3. Мадиева М.Н. Состояние полости рта у работников стекловолокноной промышленности и нуждаемость их в стоматологической помощи. Дисс. ...канд.мед.наук. – М.- 1994.- 118с.

Клиническая оценка селективной лазерной трабекулопластики в сочетании с нейропротекторной терапией у пациентов с открытоугольной глаукомой

Коротких С.А., д.м.н., профессор кафедры офтальмологии ГОУ ВПО Уральская Государственная медицинская академия Росздрава, г. Екатеринбург,
Борзунов О.И. ГОУ ВПО Уральская Государственная медицинская академия Росздрава, г. Екатеринбург

Clinical evaluation of selective laser trabeculoplasty in combination with neuroprotective therapy among patients with openangle glaucoma

Korotkih S. A., Borzunov O.I.

Резюме

Диагностика и лечение глаукомы является одной из ключевых задач современной офтальмологии. В настоящее время существует несколько направлений в лечении этого заболевания: медикаментозное, лазерное и хирургическое. Офтальмология является отраслью медицины, лидирующей по числу лазерных операций. В связи с тем, что количество предлагаемых методик велико, важным является поиск наиболее эффективного способа лечения глаукомы. Целью исследования является оценка эффективности селективной лазерной трабекулопластики (СЛТ) на основе измерения внутриглазного давления у пациентов с различными формами глаукомы и поиск наиболее эффективной схемы комбинированного лечения.

Ключевые слова: открытоугольная глаукома, лазер, селективная лазерная трабекулопластика, аргонлазерная трабекулопластика, внутриглазное давление, нейропротекция

Summary

Diagnostics and treatment of glaucoma is one of the most urgent aims of modern ophthalmology. Nowadays exists few trends in glaucoma treatment: medicament, laser and surgery. Ophthalmology is leading in amount of laser operations between other medical specialties. It seems to be important to find most effective method of glaucoma treatment. The main focus of this article is to appreciate the method of selective laser trabeculoplasty, compare with data of the argon laser trabeculoplasty and to find the optimal combination of laser and neuroprotective treatment.

Key words: glaucoma, laser treatment, selective laser trabeculoplasty, neuroprotection

Введение

Несмотря на значительные достижения в области лечения глаукомы, данное заболевание продолжает оставаться одной из основных причин слепоты во всем мире - 13% [1,2], уступая только катаракте, однако, в отличие от катаракты, глаукома приводит к безвозвратной потере зрения [3]. На 2009 год в России зарегистрировано 1.025 млн. больных глаукомой [4]. Вопрос о выборе адекватной методики лечения, отражающий стремление к малотравматичности и сокращении реабилитационного периода является актуальным в офтальмологии. Данным требованиям отвечает лазерное направление в комплексе с нейропротекторной терапией. В те-

чение многих лет гипотензивное лечение глаукомы являлось основной терапевтической стратегией, однако в последние годы все большее значение приобретает использование нейропротекторов [5]. В качестве критерия оценки эффективности лазерного лечения глаукомы служит метод измерения внутриглазного давления в различные сроки реабилитационного периода, оценка полей зрения и визометрия.

Целью работы являлся сравнительный анализ гипотензивного эффекта СЛТ и АЛТ в течение 2-12 месяцев, основных офтальмологических параметров у пациентов, прошедших курс нейропротекторной терапии и определение наиболее эффективной схемы комбинированного лечения больных с открытоугольной глаукомой.

Материалы и методы

Настоящая работа выполнена на базе Свердловского областного клинического психоневрологического госпиталя для ветеранов войн. В исследование включено 110

Ответственный за ведение переписки -
Борзунов О.И.
г. Екатеринбург. Ул. Репина 3.
borzunov@e1.ru

больных с установленным диагнозом открытоугольная глаукома I – III стадий. Пациенты: мужчины – 60 человек (54,5%) и женщины – 50 человек (45,5%). Средний возраст – $69,4 \pm 2,1$, средняя продолжительность заболевания до проведения оперативного вмешательства $7,3 \pm 0,9$ года. Среди сопутствующей внутриглазной патологии отмечались: начальная катаракта – 18 (16,4%). Критерием исключения являлось наличие возрастной макулярной дегенерации, выраженных помутнений оптических сред глаза, хирургические и лазерные вмешательства на глазах в течение последних 3 месяцев.

Все пациенты были разделены на две группы: основную – 57 человек и группу сравнения – 53 человека. В основную группу вошли пациенты, которым была проведена СЛТ. Основная группа была разделена на подгруппы А (27 человек) и В (26 человек). Подгруппа А включала в себя пациентов, которым проводилась СЛТ и нейтропротекторная терапия (Ретиналамин 5 мг парабульбарно № 10 и Танакан 3 раза по 40 мг -30 дней). Подгруппа В включала в себя СЛТ, парабульбарные инъекции эмоксипина 1% по 0,5 мл и внутримышечные инъекции никотиновой кислоты 2.0 № 10. Группа сравнения состояла из пациентов, перенесших АЛТ и была разделена на подгруппы А (25 человек) и В (28 человек). Подгруппа А включала в себя АЛТ и нейтропротекторную терапию (Ретиналамин 5 мг парабульбарно № 10 и Танакан 3 раза по 40 мг -30 дней). Подгруппа В включала в себя АЛТ, парабульбарные инъекции эмоксипина 1% по 0,5 мл и внутримышечные инъекции никотиновой кислоты 2.0 № 10. Измерение внутриглазного давления проводилось по методу Маклакова с грузиками массой 10 г. и определило средние величины, которые составили $28,8 \pm 1,2$ в основной группе и $27,9 \pm 0,9$ – в группе сравнения. Компьютерная периметрия проводилась на аппарате HUMPHREY Carl Zeiss, по программе 30-2). Визометрию проводили с использованием аппарата HUVITZ CCP-3100 с расстояния 5 метров.

Используемый метод СЛТ разработан в 1996-1997 годах [6] с целью минимизации повреждающего действия лазерной трабекулопластики. При СЛТ используется 532 нм YAG лазер, вырабатывающий очень короткие импульсы, под воздействием которых происходит избирательный фототермолитиз содержащих мела-

нин клеток трабекулярной перегородки без повреждения непигментированных клеток, при этом время воздействия импульса составляет 3 нс., что приводит к высокой пиковой мощности - около 0.3 МВт. При диаметре пятна 400 мкм это означает плотность излучения до 230 МВт/см², приближенную к порогу микро-взрыва [7,8]. За время воздействия импульса на прилегающие ткани практически не происходит энергетического воздействия, что приводит к значительному локальному подъему температуры и к резким градиентам температуры [9].

Техника операции АЛТ была предложена в 1979 году Wise и Witter [10] и состоит в нанесении лазерных коагулятов в зоне проекции шлеммового канала с использованием заданных параметров лазерного воздействия (диаметр пятна 50 мкм, мощность 400-1200 мВт, экспозиция 0,1 с). При подборе мощности добиваются очаговой депигментации. Обычно наносится 80-120 аппликаций по всей или 1/2 окружности глаза.

Все больные наблюдались в течение 24 месяцев после проведенных операций, при этом контроль ВГД, периметрия и визометрия проводились каждые три месяца. Полученные результаты обработаны с помощью комплекта компьютерных программ Microsoft Excel 2003. Статистическую обработку данных проводили путем параметрического анализа. Вычисляли значение среднеарифметического (М) и среднюю ошибку среднего арифметического (m). Достоверность различий оценивали при помощи t коэффициента Стьюдента. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В соответствии с критериями диагностики открытоугольной глаукомы главными симптомами заболевания у пациентов, включенных в исследование, был комплекс субъективных расстройств в виде чувства сдавливания в глазу, появление пелены, метаморфозов, радужных кругов при взгляде на свет, возникающих регулярно на протяжении 2-5 лет. При офтальмологическом обследовании выявлены следующие изменения: повышение ВГД выше толерантного, сужения полей зрения, возникновение парацентральной дуговой скотомы.

Динамика ВГД в послеоперационном периоде в основной и группе сравнения представлена на рисунке 1.

Из таблицы 1 следует, что через три и через шесть месяцев после СЛТ среднее значение тонометрического ВГД было достоверно ниже ($p < 0,05$), чем после АЛТ (группа сравнения). В последующие сроки наблюдения, показатели ВГД в основной группе так же были ниже, чем в группе сравнения.

Данные об основных зрительных функциях в сроке 1 месяц после операции представлены на таблице 2, из которой следует, что во всех подгруппах отмечалась положительная динамика по контролируемым параметрам, однако только в подгруппах А обеих групп изменения были достоверны ($p < 0,05$), в отличие от подгрупп В ($p > 0,05$).

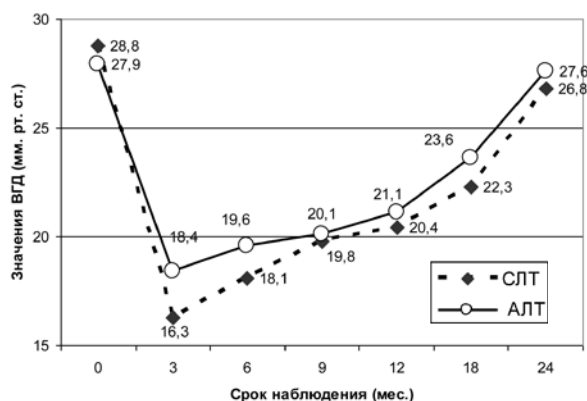


Рис. 1. Динамика ВГД после СЛТ и АЛТ

Таблица 1.

Сроки наблюдения	ВГД (мм. рт. ст.)		p
	СЛТ	АЛТ	
3 мес.	16,3±0,72	18,4±0,68	p<0,05
6 мес.	18,1±0,5	19,6±0,48	p<0,05
9 мес.	19,8±0,7	20,1±0,65	p<0,05
12 мес.	20,4±0,9	21,1±0,87	p<0,05
18 мес.	22,3±0,75	23,6±0,81	p<0,05
24 мес.	26,8±0,61	27,3±0,68	p<0,05

Таблица 2.

Зрительные функции (M±m)	Основная группа				Группа сравнения			
	Подгруппа А		Подгруппа В		Подгруппа А		Подгруппа В	
	До лече- ния	После лече- ния	До лече- ния	После лече- ния	До лече- ния	После лече- ния	До лече- ния	После лече- ния
Острота зрения	0,48± 0,08*	0,76 ± 0,11*	0,47± 0,06**	0,59± 0,08**	0,46± 0,07*	0,72 ± 0,16*	0,45± 0,04**	0,51± 0,09**
Границы поля зрения (°)	441,9± 13,5*	487,0± 11,9*	456,2± 9,7**	481,3± 12,3**	438,9± 15,5*	485,0± 10,9*	450,2± 9,3**	458,3± 12,6**
Абсолютные скотомы	11±1,2*	6±1,7*	12± 4,1**	10± 4,2**	12±5,1*	7±4,7*	12± 3,9**	10± 3,7**

Выводы

1) СЛТ имеет преимущество перед АЛТ в гипотензивном эффекте и стойкости результатов, а так же актуальна возможность неоднократного использования СЛТ у пациентов с открытоугольной глаукомой в связи с регрессом ВГД к исходным значениям у 19 пациентов (33,3%)

2) Наиболее эффективной терапевтической такти-

кой у пациентов с открытоугольной глаукомой является сочетание СЛТ в комбинации со следующей схемой лечения: Ретиналамин 5 мг парабульбарно № 10 и Танакан 3 раза по 40 мг -30 дней.

3) Несмотря на выраженный и длительный гипотензивный эффект СЛТ, необходим контроль ВГД в течении всего реабилитационного периода не реже одного раза в три месяца. ■

Литература:

1. Курышева Н.И., Южакова О.И., Трубилин В.Н., Капкова С.Г. Селективная лазерная трабекулопластика в лечении псевдоэкссфолиативной глаукомы. Глаукома 2006: 1. стр: 20-24
2. Либман Е.С. Эпидемиологическая характеристика глаукомы. Глаукома, - 2009 № 1. Приложение С.: 2-3.
3. Latina M., Sibayan S., Dong H. Shin, Noecker R., Marcellino G., Qswitched 532nm Nd:YAG Laser Trabeculoplasty (Selective Laser Trabeculoplasty), Ophthalmology, Volume 105, Number 11, November 1998.
4. Нестеров А.П., Новодережкин В.В., Егоров Е.А. Способ лечения глаукомы воздействием лазерного излучения на зону трабекулы, Патент Российской Федерации RU 2124336 C1.
5. Курышева Н.И. Роль методов визуализации диска зрительного нерва и слоя нервных волокон сетчатки в ранней диагностике глаукомы. Глаукома. - 2007. - № 1. - С.16 - 22.
6. Еричев В.П. Патогенез, диагностика и лечение первичной открытоугольной глаукомы. Российский медицинский журнал 2002 №4. стр. 26-28.
7. Новодережкин В.В. Оптимизация лазерных методов лечения открытоугольной глаукомы, автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Москва, 1998.
8. Нестеров А.П. Глаукома, Москва, Медицина, 2005.
9. Потапова Н.В., Егоров Е.А., Новодережкин В.В. Селективная лазерная трабекулопластика - новый метод лечения глаукомы. Обзор литературы. Глаукома 2005 №2. стр. 48-59
10. Wise JB, Witter SL Argon laser therapy for openangle glaucoma: a pilot study, Archive of Ophthalmology and Glaucoma, 1979; 97, P.:319-322.

Факторы, определяющие эффективность комплексного лечения алкоголизма в условиях анонимной амбулаторной медицинской помощи

Шакуров Ф.З., кабинет анонимного личностно-ориентированного амбулаторного лечения алкоголизма, г. Магнитогорск

Кривулин Е.Н., д.м.н., курс наркологии ГОУ ДПО “Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования Росздрава”, г. Челябинск

Байнова Н.А., ОГУЗ Областной наркологический диспансер, г. Курган

Factors determining the efficiency of integrated treatment of alcoholism in the condition of anonymity outpatient medical care

Shakurov F.Z., Krivulin E.N., Bayanova N.A.

Резюме

Цель работы: в работе представлено сравнительное изучение двух групп больных алкоголизмом в возрасте 18-45 лет, проходивших лечение в амбулаторных условиях. Пациенты I группы получали комплексную терапию с использованием методик и техник НЛП и ЛОЭСП, II группа лечилась стандартными методами. В основе исследования лежал комплексный биопсихосоциальный подход, включающий клинические и экспериментально-психологические методы изучения алкоголизма. Выделены клинико-психопатологические, социально-демографические факторы и терапевтический подход, определяющие эффективность лечения и устойчивость ремиссии у лиц с алкогольной зависимостью.

Ключевые слова: алкоголизм, факторы риска, терапевтический подход, эффективность лечения, устойчивость ремиссий

Summary

This work presented a comparative study of two groups of patients with alcoholism at the age of 18-45 years who were treated on an outpatient basis. Patients in Group I received a combined therapy with the use of methods and techniques of NLP and LOESP, II group was treated by standard methods. Basement of study was a comprehensive biopsychosocial approach that includes clinical and experimental psychological methods for studying alcoholism. Distinguished clinical-psychopathological and socio-demographic factors and therapeutic approach, determining the effectiveness of treatment and the stability of remission in patients with alcohol dependence.

Keywords: alcoholism, risks, therapeutic approach, treatment efficiency, stability of remissions

Введение

Алкогольная зависимость до сих пор является наиболее часто встречающейся наркологической патологией. Вместе с тем терапия больных алкоголизмом, несмотря на достигнутые успехи, остается одной из основных проблем наркологии. В литературе последних лет по-прежнему большое внимание уделяется изучению клинических и социально-психологических факторов как предикторов алкогольного заболевания (факторов риска) с целью разработки более действенных и дифференцированных программ профилактики и лечения алкоголизма в современных условиях. Актуальность проблемы заклю-

чается в недостаточной изученности на данном этапе различных факторов и условий, способных влиять на формирование, течение и прогноз алкогольной зависимости, способствуя оптимизации более результативной профилактики и лечению алкоголизма.

Целью исследования являлось сравнительное изучение двух групп больных с различием клинических и социально-психологических показателей для моделирования факторов риска, а также для разработки более эффективных способов предупреждения и лечения алкогольной зависимости.

Материалы и методы

Настоящее исследование выполнено на базе кабинета анонимного амбулаторного лечения. В исследование случайным порядком было отобрано 236 пациентов мужского пола в возрасте от 18 до 45 лет с клинически верифицированным диагнозом «алкогольная зависимость», которая диагностируется рубриками F10.1, F10.2, F10.3

Ответственный за ведение переписки -

Кривулин Е.Н.,

454028 г. Челябинск, ул. 2-я Восточная, 15;

e-mail: krivulin74@mail.ru

(МКБ-10). Средний возраст больных $30,5 \pm 13,5$. Все пациенты распределены в две группы.

Первая — группа интегративной помощи ($n=128$), в которую были отобраны больные, согласившиеся принять участие, помимо стандартной терапии, в специальной мотивационной клиент-центрированной психотерапии с использованием ресурсных техник в двух вариантах — НЛП и ЛОЭСП. Первый вариант, состоявший из 4 методик и техник НЛП, позволял добиться сильной и устойчивой мотивации к лечению у всех пациентов первой группы. Применение второго варианта из 6 методик и техник НЛП изменил негативные убеждения больных на объективные, продуктивные и оптимально-полезные. Вместе с тем метод ЛОЭСП позволил сформировать положительную устойчивую смысловую установку на трезвую жизнь. Такая установка, как показали результаты исследования, более эффективна при анонимных формах комплексного лечения. Во время сеанса по методу ЛОЭСП сверхсильное эмоциональное состояние закреплялось в памяти пациента как катарсис, который открывал надежду и уверенность в личной способности преодолеть болезненную тягу.

Вторая группа — группа сравнения ($n=108$), куда вошли больные алкоголизмом, выразившие желание лечиться только стандартными методами, традиционно применяемыми в отечественной наркологии (детоксикация, аверсия, групповая психотерапия).

С учетом возрастной периодизации каждая группа была разделена на две подгруппы: лица молодого возраста от 18 до 25 лет (I и III подгруппы) и пациенты зрелого возраста от 26 до 45 лет (II и IV подгруппы). Критериями исключения из исследования в обеих группах являлись: острый период соматических и неврологических заболеваний, острые и хронические психозы, слабоумие.

В качестве базового методологического принципа работы был избран комплексный биопсихосоциальный метод изучения алкогольной зависимости, включающий клинико-anamnestические, клинико-психопатологические, клинико-катамnestические и клинико-динамические подходы. Наряду с этим обследовался соматический и неврологический статус. Клинические методы дополнялись данными психологического обследования, использовались методы экспериментальной психологии (тест ТООЛ, методики Леонгарда-Шмишека и Общего клинического впечатления CGI-S). КЖ оценивалось в динамике — до начала лечения, а также через 1 и 2 года после него. Оценка показателей КЖ осуществлялась при помощи краткой формы русской версии опросника «SF-36. Health Status Survey» (1994). Надёжность полученных результатов оценивалась методами математической статистики.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ клинических характеристик в двух группах свидетельствует о значительных расхождениях по ряду показателей. Так, длительность заболевания, которая определялась по продолжительности в периодах 3–5 лет, 6–10 лет и 11–20 лет, показала, что в пер-

вой группе по сравнению со второй продолжительность заболевания оказалась самой низкой: 3–5 лет (40% против 24%), 6–10 лет (32% против 31%), 11–20 лет (28% против 45%). Исходя из полученных данных, можно полагать, что больные первой группы обращались за медицинской помощью на более ранних этапах. Это находит своё подтверждение и в оценке клиники наркологического статуса больных при первоначальном обследовании. Так, у пациентов первой группы выявлялись более лёгкие стадии алкогольной болезни по сравнению со второй группой: преклиническая стадия (47% против 29%), I стадия алкоголизма (48% против 56%), II стадия (5% против 15%), а у больных второй группы в 45% случаев выявлена III стадия алкоголизма.

Тип течения алкогольной зависимости несколько различался и по прогрессивности. Если высокая степень прогрессивности была примерно одинаковой (13% и 14%), а средняя степень в первой группе оказалась несколько ниже, чем во второй (75% против 83%), то благоприятное течение достоверно чаще наблюдалось в первой группе (12% против 3%). Псевдозапой были характерны для больных первой группы (82 против 37%). В то время как у лиц второй группы формы злоупотреблением алкоголем определялись либо постоянным пьянством на фоне низкой толерантности (22%), либо истинными запоями (41%).

Наследственно-биологическая предрасположенность была больше характерна для больных второй группы. Наследственная отягощённость алкоголизмом обнаруживалась в 79% наблюдений против 51% в первой группе. В семьях больных второй группы чаще наблюдались аффективные расстройства (6% против 2%), больные эпилепсией (5% против 2%), лица с УО (10% против 3%).

Считается, что личностная предрасположенность играет ведущую роль в наркологических заболеваниях, в том числе и при алкогольной зависимости, что основы зависимости следует искать в преморбиде. Исходное клинко-психопатологическое изучение характера пациентов позволило выявить преморбидные личностные особенности в выделенных условных терапевтических группах. При этом в первой группе оказались лица шизоэпилептоидного, астенического и синтонного психотипа, у которых актуализация алкогольной зависимости была более выраженной. Во второй группе доминировали лица с истеро-возбудимыми, неустойчивыми и психастеническими особенностями характера.

Наравне с клиническими факторами оценивались некоторые социально-демографические показатели в сравниваемых группах, которые свидетельствуют, что характеристики первой группы выглядят более оптимальными по таким признакам, как образование, работа, семейный статус. Среди пациентов первой группы наблюдалось большее число лиц с высоким уровнем образования (83% против 34%), они чаще имели хорошо оплачиваемую работу (72% против 31%). Различия по группам определялись и в характере семейного статуса. Если в первой группе 52% больных были женаты, то во второй группе 57% были разведены, не имели семьи и были одиноки; из них 69% — безработные.

Для реализации цели и задач исследования были также изучены показатели социального статуса больных двух сравниваемых групп. Известно, что в показателях социального функционирования отражаются такие психологические характеристики, как критическая оценка своего общего психического состояния. При этом низкий статус социального функционирования служит препятствием для адекватной оценки своего состояния, поведения, прогнозирования, определяет отношение к болезни и лечению. Для уточнения ряда показателей социального функционирования применялся опросник измерения КЖ SF36, позволяющий уточнить особенности субъективных и объективных оценок происходящего в процессе лечения патопсихологического преобразования.

Первоначальное обследование, которое проводилось до начала лечения в момент воздержания от употребления алкоголя, позволило выявить ряд клинико-психологических проблем в общей группе больных ($n=236$). Изначально обращало на себя внимание низкая осведомленность пациентов о самом заболевании, о способах его лечения, о возможности благоприятного прогноза. Проведённое клиническое обследование выявило коморбидные алкоголизму соматические и психические расстройства.

У многих пациентов самооценка из-за сниженной критики была неадекватно завышена, однако через год у подавляющего большинства пациентов оценка КЖ по всем её показателям оказалась более адекватной, а через два года — стабильно адекватной. Высокозначимые достоверные улучшения КЖ мы получили по 4 показателям из 8 по сравнению со второй группой: здоровье улучшилось на 81% в I подгруппе и на 70% — во II, на 49% в III подгруппе и на 38% в IV; положительно изменился трудовой и социальный статус (на 76% и на 79%, на 30% и на 31% соответственно), восстановилась самооценка психического здоровья (на 82% и на 74%, на 52% и на 26% соответственно), больше пациентов стали пребывать в позитивном эмоциональном состоянии (на 81% и на 72%, на 49% и на 40% соответственно). Изменение КЖ у пациентов второй группы по вышеназванным показателям шло медленнее и менее выражено.

Таким образом, анализ результатов исследования показал, что лица с алкогольной зависимостью, получающие комплексную терапию с использованием методик и техник НЛП и ЛОЭСП, характеризовались высоким образовательным и социально-трудовым статусом, низкой наследственной отягощённостью наркологической патологией, личностными особенностями шизоэпилептоидного, ананкастного и зависимого типа. Клиника алкоголизма проявлялась благоприятным течением зависимости, коротким стажем злоупотребления алкоголем в виде псевдозапоев. Для больных II группы типичны низкий образовательный и социально-трудовой уровень, большинство были холосты или разведены, имели наследственную отягощённость психическими или наркологическими заболеваниями, личностные особенности определялись чертами диссоциального и эмоционально-лабильного круга. Динамика алкогольной зависимости определялась злокачественным течением, с большим стажем злоупотребления алкоголем в виде постоянного пьянства с низкой толерантностью или истинных запоев.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют, что сформированный до развития алкоголизма уровень психического здоровья и способность к социально-трудовой адаптации сохраняют позитивное значение как при клинико-динамической характеристике заболевания (содержащая прогрессивность заболевания), так и в процессе терапевтического воздействия, обеспечивая уровень (психического здоровья) реабилитационного потенциала и устойчивость ремиссий. При планировании амбулаторной лечебно-реабилитационной помощи лицам с алкогольной зависимостью необходимо учитывать их уровень преморбидного психического здоровья. Пациентам с преморбидно высоким уровнем психического здоровья должна оказываться реконструктивная (восстановительная) личностно-ориентированная психотерапия и социально-трудовая адаптация. Больным с преморбидно низким уровнем психического здоровья адекватна конструктивная (формирующая личность заново) онтогенетически ориентированная психотерапия и социально-трудовая реабилитация. ■

Воздействие озono- и гипербаротерапии на показатели гемостаза, иммунитета, перекисного окисления липидов у беременных с субкомпенсированной хронической плацентарной недостаточностью

Кlemente Апумайта Х.М., к.м.н., кафедра акушерства и гинекологии №1 ГОУ ВПО «ММА им.И.М.Сеченова», г. Москва; **Гречканев Г.О.**, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Росздрава», г. Нижний Новгород

The influence of ozone therapy and hyperbaric oxyhenation on blood coagulation, immune status and lipid peroxidation in pregnant patients with subcompensated chronic placental insufficiency

Klemente Apumaita H. M., Grechkanev G.O.

Резюме

Обследовано 172 пациентки с субкомпенсированной формой ХПН, 72 пациентки получали озонотерапию (первая основная группа), 52 женщины – ГБО (вторая основная группа) и 48 – традиционное лечение (контрольная группа). Исследовали количество тромбоцитов в крови, агрегационную активность тромбоцитов, активированное время рекальцификации, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), содержание в плазме растворимых комплексов фибрин-мономера (РКФМ). Оценка иммунологического статуса пациенток до и после лечения включала определение общего количества Т- и В-лимфоцитов, субпопуляций Т-лимфоцитов, уровня иммуноглобулинов А, М, G. Также определялась концентрация циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Для оценки интенсивности перекисного окисления липидов использовался скрининговый метод индуцированной хемилюминесценции сыворотки крови. Под влиянием озонотерапии было отмечено улучшение функциональной активности тромбоцитов, уменьшение концентрации фибриногена, РКФМ, а также достоверное увеличение АЧТВ. Озонотерапия привела к снижению ЦИК, IgM, CD 8+, активационных рецепторов к ИЛ-2 (CD 25+), CD 16+, увеличению количества CD 3+, CD 4+. Полученные результаты также свидетельствовали о выраженном положительном влиянии медицинского озона на процессы ПОЛ. ГБО и традиционное лечение были менее эффективны. Таким образом, медицинский озон оказывает нормализующее действие на показатели тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза, иммунитет, перекисное окисление липидов, у больных с субкомпенсированной ХПН.

Ключевые слова: хроническая плацентарная недостаточность, озонотерапия, гипербаротерапия, иммунитет, перекисное окисление липидов

Summary

There were examined 172 pregnant patients with subcompensated chronic placental insufficiency CPI. 72 patients who made up the 1st group were on combined treatment with medical ozone. The second group of 52 women was undergoing hyperbaric oxygenation (HBO) procedures. The third group of 48 patients undergoing conventional treatment was a control one. The following parameters of hemostasis were analyzed – the amount of thrombocytes, thrombocytes aggregation activity, decalcification activated time (RAT), activated partial thromboplastine time (APTT), plasma soluble fibrin-monomer complex content (PSFMC). Estimation of the patients immune status before and after the treatment included assessment of total amount of T- and B- lymphocytes, T-lymphocyte subpopulations, A-, M-, and G- immunoglobulin level, as well as concentration of circulating immune complexes (CIC). There were studied the parameters of biochemiluminometry for investigation of balance of lipid peroxidation and antioxidant defense system/ Ozone therapy was found to cause improvement of thrombocytes functional activity and decrease in fibrinogen concentration, as well as significant APTT. Ozone therapy caused decrease in CIC, IgM, CD 8+ and led to increase in CD 3+, CD 4+. Ozone therapy resulted in CD 16+, IL-2 (CD 25+) activation receptors and HBO decrease. The received results provide reliable evidence on positive effect of medical ozone on LP processes. Conventional therapy and produced less marked effect on immunologic parameters of the patients. Ozone therapy and HBO normalize maternal hemostasis parameters, lipid peroxidation system, produce significant immune-modulating effect in subcompensated CPI.

Key words: chronic placental insufficiency, ozonotherapy, hyperbarotherapy, hemostasis, immune status, lipid peroxidation

Введение

Изучение хронической плацентарной недостаточности на протяжении многих лет не теряет своей актуальности и продолжает оставаться приоритетным направлением в современном акушерстве и перинатологии. [1, 2, 5, 6].

Согласно современным представлениям, плацентарная недостаточность проявляется своеобразным клинико-морфологическим симптомокомплексом, возникающим в результате патологической реакции плаценты на различные экзо- и эндогенные факторы [1, 2]. В возникновении хронической плацентарной недостаточности (ХПН) имеют значение патологические изменения материнской системы гемостаза, иммунологические нарушения [3, 4] и дисбаланс в системе «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» [7].

Цель исследования – выявить изменения в системе гемостаза, иммунитете, состоянии перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты при субкомпенсированной форме ХПН и возможности их коррекции с помощью озонотерапии и гипербарической оксигенации (ГБО).

Материалы и методы

Для выполнения поставленных в работе цели и задач обследовано 172 пациентки в сроки беременности от 26 до 36 недель с субкомпенсированной формой ХПН, ведущими осложнениями у них были гестоз, анемия и угроза прерывания беременности. Верификацию диагноза проводили по балльной шкале оценки степени тяжести ХПН и состояния фетоплацентарного комплекса, предложенной И.С. Сидоровой.

Больные были разделены на 3 группы: 72 пациентки получали озонотерапию (первая основная группа), 52 – ГБО (вторая основная группа) и 48 – традиционное лечение (контрольная группа). При разделении на группы больные были рандомизированы по основным медико-социальным и клиническим параметрам.

Озонотерапия проводилась в виде внутривенного капельного введения озонированного физиологического раствора – по 200 мл 1 раз в день, ежедневно в течение 5-7 дней. Для приготовления перфузата, 0,9% раствор хлорида натрия в течение 15 минут барботировался озонкислородной смесью с концентрацией озона 400 мкг/л и скоростью подачи газовой смеси 1 л/мин в чередовании с актовегином в дозе 160 мг на курс до 5-7 вливаний.

ГБО проводилась в барокамере БЛКС-37 при давлении 1,0-1,3 ата в течение 40 мин в чередовании с актовегином в дозе 160 мг, №5-7.

Традиционное лечение включало: реополиглюкин 200 – 400 мл с тренталом 5 мл внутривенно капельно, в

сочетании с актовегином по 160 мг. Пациентки обследовались дважды: в день поступления и через 14 дней.

Исследование состояния свертывающей системы крови и фибринолиза у обследуемых женщин проводилось до и после проведенного лечения. Кровь для исследования в количестве 10 мл бралась утром натощак из кубитальной вены. Состояние системы гемостаза оценивали по следующим параметрам:

Первичный (сосудисто-тромбоцитарный) гемостаз:

1. количество тромбоцитов в крови (подсчет в мазке);
2. агрегационная активность тромбоцитов (исследование фотометрическим методом с графической регистрацией процесса на агрегометре “Tramlite” с помощью набора “Агристин плюс АДФ, адреналин, ристомин” фирмы “Ренал”).

II. Вторичный (плазменный) гемостаз:

1. общие коагуляционные тесты, характеризующие первую фазу свертывания крови (образование протромбиназы) и позволяющие определить дефицит XII, XI, IX и VIII плазменных факторов свертывания крови или избыток антикоагулянтов: активированное время рекальцификации (ABP) по P.G.Hattersley; активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) (определение унифицированным методом в бедной тромбоцитами плазме с применением реактивов “Технология-Стандарт”).

2. Вторая фаза свертывания крови (образование тромбина): протромбиновый индекс по A.J.Quick.

3. Третья фаза свертывания крови (образование фибрина): содержание в плазме фибриногена (определение по P.A.Рутбергу); этаноловый тест по H.Godal; содержание в плазме растворимых комплексов фибриномера (РКФМ) (определение с помощью ортофенантролинового теста по В.А.Елыкомову и А.П.Момоту (1987)); активность XIII фактора плазмы.

4. Первичные естественные антикоагулянты: тромбиновое время; активность комплекса антитромбин III-гепарин.

5. Посткоагуляционная фаза (исследование ретракции сгустка и фибринолиза): фибринолитическая активность в богатой тромбоцитами плазме (по методу E.Kowalski); продукты деградации фибрина (протамин-сульфатный тест).

Содержание CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD25+ лимфоцитов исследовали непрямым иммунофлуоресцентным методом с помощью набора моноклональных антител производства Нижегородского НИИ эпидемиологии и микробиологии МЗ РФ на люминесцентном микроскопе «Leitz» (Германия). Количественное определение иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови проводилось методом радиальной иммунодиффузии по Манчини с использованием моноспецифических сывороток против IgA, IgM, IgG производства Нижегородского НИИ эпидемиологии и микробиологии МЗ РФ.

С целью определения интенсивности свободнорадикальных процессов применялся метод хемилуминесценции сыворотки крови, индуцированной перекисью

Ответственный за ведение переписки –
Гречканев Геннадий Олегович
6031124, Н.Новгород, ул.Невзоровых, д.47, кв.39,
e-mail: grechkanev@nm.ru

водорода. Интенсивность свечения регистрировалась на приборе «Dynatech» (Германия). Регистрация ИХЛ осуществлялась на биохемилуминометре БХЛ-06. Общая антиокислительная активность организма (ОАОА) в сыворотке крови рассчитывали по изменению светосуммы свечения индуцированной хемилуминисценции (ИХЛ - I max) в течение 30 секунд.

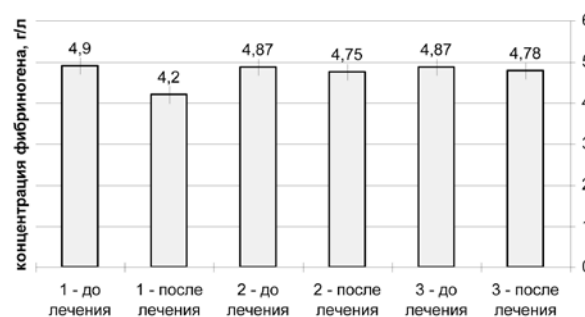
Статистическая обработка данных проводилась с расчетом среднего арифметического и ошибки среднего арифметического с использованием программы Microsoft Excel из комплекта Microsoft Office 2000, пакета МЕДСТ, программы Статистика 6 по методам описательной параметрической статистики с применением критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В процессе изучения исходных показателей коагулограммы выяснилось, что патологические сдвиги в системе гемостаза у обследованных женщин характеризовались повышением агрегационной активности тромбоцитов, содержания фибриногена на 17,5% и РКФМ почти в 2 раза, снижением АЧТВ и незначительным увеличением показателей ПТИ. Явления гиперкоагуляции выявлены в первой основной подгруппе у 68% пациенток, во второй основной подгруппе у 69,2% беременных и в контрольной подгруппе у 66,7% больных.

Нами было установлено, что выраженная положительная динамика тестов гиперкоагуляции отмечена лишь у пациенток, получавших в комплексной терапии ХПН медицинский озон (таблица 1, рисунок 1).

Так, произошло достоверное снижение агрегационной активности тромбоцитов на 7,3% ($p < 0,05$), уровень фибриногена нормализовался у 75% пациенток, концентрация РКФМ, повышенная до лечения снизилась у 58,3% пациенток, во всех случаях протромбиновый ин-



1 – первая основная группа, 2 – вторая основная группа,
3 – контрольная группа

Рис. 1. Изменения уровня фибриногена в крови беременных под влиянием различных видов терапии субкомпенсированной ХПН

декс достиг нормальных значений и отмечалось достоверное повышение АЧТВ. ГБО и традиционное лечение не оказали столь заметного влияния на показатели гемостаза больных.

В обследованной нами группе пациенток отмечались определенные изменения в иммунной системе. Так, было отмечено снижение общего количества Т-лимфоцитов и Т-хелперов, при этом изменения в отношении CD 3+/ CD 4+ носили достоверный характер. Анализ содержания цитотоксических клеток показал их увеличение, отмечалось также достоверное повышение уровня активационных рецепторов к ИЛ-2 и натуральных киллеров. Сравнение результатов лечения выявило следующие закономерности. После озонотерапии возросло (таблица 2) содержание CD 3+ лимфоцитов на 8% и Т-хелперов на 6% ($p < 0,05$).

Выраженные нарушения имелись и в гуморальном звене иммунитета. Так, регистрировалось достоверное увеличение популяции CD 20+ и иммуноглобулина М, с

Таблица 1. Динамика показателей свертывающей системы крови при субкомпенсированной форме ХПН на фоне различных видов терапии ($M \pm m$).

Показатель	Первая основная группа (n=72)		Вторая основная группа (n=52)		Контрольная группа (n=48)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Тромбоциты, ($\times 10^9/\text{л}$)	202,2 $\pm$ 3,1	218,0 $\pm$ 3,5	198,0 $\pm$ 5,9	201,0 $\pm$ 6,03	210,0 $\pm$ 6,3	206,0 $\pm$ 6,2
ИАТ с АДФ, (%)	52,1 $\pm$ 0,2	48,9 $\pm$ 0,3*	51,7 $\pm$ 1,1	50,6 $\pm$ 1,7	51,5 $\pm$ 1,1	51,0 $\pm$ 1,9
ИАТ с ристомисином, (%)	38,2 $\pm$ 0,9	36,4 $\pm$ 0,2	37,6 $\pm$ 1,8	38,0 $\pm$ 1,9	38,0 $\pm$ 1,8	38,6 $\pm$ 1,9
ИАТ с адреналином, (%)	40,1 $\pm$ 2,3	38,2 $\pm$ 1,2	39,6 $\pm$ 2,1	40,8 $\pm$ 1,6	39,8 $\pm$ 2,1	39,4 $\pm$ 1,7
АЧТВ, сек	31,2 $\pm$ 0,5	34,4 $\pm$ 0,1*	32,0 $\pm$ 1,0	33,2 $\pm$ 1,3	31,6 $\pm$ 1,0	31,8 $\pm$ 1,2
Фибриноген, г/л	4,9 $\pm$ 0,2	4,2 $\pm$ 0,15*у	4,87 $\pm$ 0,18	4,75 $\pm$ 0,2	4,87 $\pm$ 0,18	4,78 $\pm$ 0,2
РКФМ, (мг/100мл)	5,1 $\pm$ 0,3	4,1 $\pm$ 0,23*у, з	4,9 $\pm$ 0,26	4,8 $\pm$ 0,24	5,1 $\pm$ 0,3	4,9 $\pm$ 0,23
ПТИ (%)	108,2 $\pm$ 5,4	98,0 $\pm$ 3,4	107,6 $\pm$ 5,3	107,2 $\pm$ 4,3	108,4 $\pm$ 5,4	107,6 $\pm$ 4,6

* - коэффициент достоверности различий в группе после лечения ($p < 0,05$)

у - коэффициент достоверности различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$)

з - коэффициент достоверности различий по сравнению со второй основной группой ($p < 0,05$)

Таблица 2. Влияние различных видов терапии субкомпенсированной формы ХПН на состояние клеточного и гуморального иммунитета ($M \pm m$)

Показатель, %	Первая основная группа (n=72)		Вторая основная группа (n=52)		Контрольная группа (n=48)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
CD 3+	57,8±2,2	62,6±1,9	58,3±2,6	58,8±3,2	58,6±2,7	58,3±3,5
CD 4+	35,2±1,7	37,6±1,1	34,8±2,1	35±2,4	35,7±1,9	35,6±2,2
CD 8+	29,4±2,1	25±0,6 ^у	27,5±1,6	27,4±1,9	29±1,8	28,6±1,6
IRI	1,2±0,1	1,5±0,04 ^у	1,26±0,2	1,27±0,2	1,23±0,1	1,24±0,2
CD 16+	17,2±1,4	14,8±0,6	16,8±1,4	16,2±1,1	16,6±1,5	16,5±1,0
CD 25+	6,7±0,6	6,1±0,3	6,5±0,8	6,8±0,3	6,4±0,64	7,0±0,42
CD 20+	12,9±1,4	10,2±0,5 ^у	12,1±1,0	12,4±1,1	12,25±0,9	13±0,98
Ig A	1,48±0,2	1,5±0,08	1,56±0,3	1,54±0,1	1,44±0,3	1,48±0,09
Ig M	1,42±0,07	1,25±0,03 ^{у з}	1,37±0,06	1,46±0,1	1,4±0,06	1,5±0,07
Ig G	8,9±1,0	10,3±0,37	9,6±1,0	10,0±0,5	9,2±0,8	9,0±0,5
ЦИК	0,1±0,01	0,081±0,006 ^у	0,096±0,01	0,094±0,008	0,098±0,01	0,1±0,005

* - коэффициент достоверности различий в группе после лечения ($p < 0,05$)

у - коэффициент достоверности различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$)

з - коэффициент достоверности различий по сравнению со второй основной группой ($p < 0,05$)

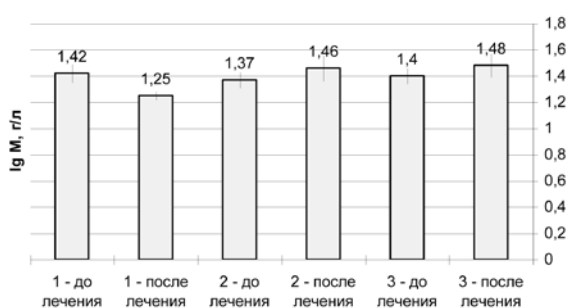
Таблица 3. Влияние различных видов терапии субкомпенсированной формы ХПН на уровень I тах ($M \pm m$).

Исследуемый показатель	Первая основная группа (n=72)	Вторая основная группа (n=52)	Контрольная группа (n=48)
I тах до лечения, отн.люм.ед.	0,39 ± 0,04 ^х	0,38 ± 0,04 ^х	0,4 ± 0,04 ^х
I тах после лечения, отн.люм.ед.	0,27 ± 0,04 ^у	0,349 ± 0,05 ^х	0,35 ± 0,06 ^х
I тах в норме у здоровых беременных, отн.люм.ед.	0,22 ± 0,025		

* - коэффициент достоверности различий в группе после лечения ($p < 0,05$)

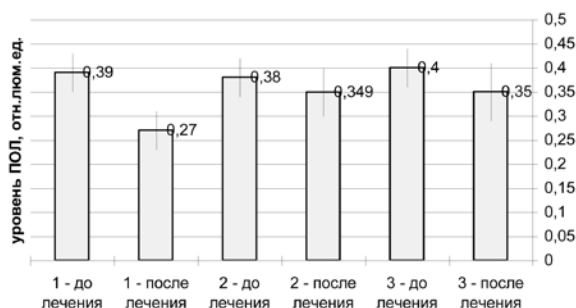
у - коэффициент достоверности различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$)

х - коэффициент достоверности различий по сравнению с аналогичным показателем здоровых беременных ($p < 0,05$)



1 - первая основная группа, 2 - вторая основная группа, 3 - контрольная группа

Рис. 2. Изменения содержания иммуноглобулина М под влиянием различных видов терапии субкомпенсированной ХПН



1 - первая основная группа, 2 - вторая основная группа, 3 - контрольная группа

Рис. 3. Влияние различных видов терапии субкомпенсированной ХПН на уровень I тах

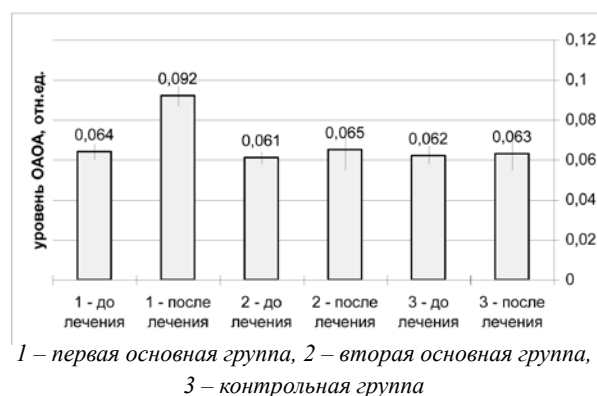
**Таблица 4. Влияние различных видов терапии
субкомпенсированной формы ХФПН на уровень ОАОА ($M \pm m$).**

Исследуемый показатель, $I_{\max}/S$	Первая основная группа ($n=72$)	Вторая основная группа ($n=52$)	Контрольная группа ($n=48$)
ОАОА до лечения, отн.ед.	$0,064 \pm 0,004^x$	$0,061 \pm 0,003^x$	$0,062 \pm 0,005^x$
ОАОА после лечения, отн.ед.	$0,092 \pm 0,005^{*y}$	$0,065 \pm 0,01^x$	$0,063 \pm 0,008^x$
ОАОА в норме у здоровых беременных, отн.ед.	$0,11 \pm 0,006$		

* - коэффициент достоверности различий в группе после лечения ($p < 0,05$)

y - коэффициент достоверности различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$)

x - коэффициент достоверности различий по сравнению с аналогичным показателем здоровых беременных ($p < 0,05$)



**Рис. 4. Влияние различных видов терапии
субкомпенсированной ХПН на уровень ОАОА**

одновременным некоторым снижением иммуноглобулина G, было повышено содержание мелких циркулирующих иммунных комплексов.

Концентрация цитотоксических клеток снизилась ($p < 0,05$) и стала достоверно ниже аналогичного показателя контрольной группы, в результате этого ИРИ стал в 1,2 раза больше. Нами также была выявлена тенденция к снижению натуральных киллеров и популяции CD 20+ лимфоцитов.

Не менее эффективное влияние терапия озоном оказала на содержание иммуноглобулинов - уровень Ig M (рисунок 2) достоверно снизился на 10% ($p < 0,05$), концентрация иммуноглобулина G имела тенденцию к увеличению. Терапия ГБО также привела лишь к достоверному снижению содержания ЦИК, в то время как остальные показатели оставались на прежнем уровне. Традиционное лечение не оказало положительного влияния на состояние иммунной системы, отмечалось еще большее

увеличение содержания популяции клеток с фенотипом CD 20+ и иммуноглобулина M.

При субкомпенсированной форме ХПН процессы усиления свободнорадикального окисления с одновременным угнетением АОСЗ были весьма выражены. Так, интенсивность ИХЛ до лечения - $I_{\max}$ во всех подгруппах превышала соответствующие значения здоровых беременных в 1,8, показатель ОАОА сыворотки крови был ниже нормы в среднем в 2 раза. Повторное изучение показателей ПОЛ - АОСЗ после проведенного лечения показало, что использование озонотерапии привело к существенным позитивным сдвигам в состоянии ПОЛ и АОСЗ в 83,3% случаев. Так, уровень $I_{\max}$ достоверно снизился на 18% в сравнении с исходным (таблица 3, рисунок 3) и составил $0,27 \pm 0,04$ отн.люм.ед. ($p < 0,05$) Аналогичная тенденция выявлена и в отношении активности ОАОА (рисунок 4) сыворотки крови - она достоверно возросла до $0,092 \pm 0,005$ отн.ед. ($p < 0,01$).

При использовании ГБО в комплексном лечении субкомпенсированной ХПН имелась лишь слабая тенденция к снижению показателя $I_{\max}$ и усилению активности ОАОА, у 53,8% беременных исследуемые параметры оставались значительно выше физиологических уровней. Традиционная терапия была еще менее эффективной.

Выводы

Таким образом, наши исследования продемонстрировали значительную эффективность озонотерапии в отношении нормализации измененных показателей гемостаза, иммунитета, перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты у больных с субкомпенсированной хронической плацентарной недостаточностью, что обосновывает целесообразность использования медицинского озона в комплексном лечении пациенток данной категории. ■

Воздействие озono-, и гипербаротерапии на показатели фетоплацентарного кровотока, гормонопродуцирующую функцию плаценты и ее морфологию у беременных с субкомпенсированной хронической плацентарной недостаточностью

Клементе Апумайта Х.М., к.м.н., кафедра акушерства и гинекологии №1 ГОУ ВПО «ММА им.И.М.Сеченова», г. Москва; **Гречканев Г.О.**, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Росздрава», г. Нижний Новгород

The influence of ozone therapy and hyperbaric oxyhenation on feto-placental blood circulation, hormone-producing function of placenta and placenta morphology in pregnant patients with subcompensated chronic placental insufficiency

Klemente Apumaita H. M., Grechkanev G.O.

Резюме

Обследовано 172 пациентки с субкомпенсированной формой ХПН, 72 пациентки получали озонотерапию (первая основная группа), 52 женщины – ГБО (вторая основная группа) и 48 – традиционное лечение (контрольная группа). Были исследованы уровни эстриола (ЕЗ) и плацентарного лактогена (ПЛ), проводилась ультразвуковая фето- и плацентометрия, доплерометрическое исследование кровотока в маточно-плацентарном русле. После родов осуществлялась визуальная оценка, органометрия и гистологическое исследование плаценты. На фоне озонотерапии и ГБО отмечалась нормализация кровотока в системе фето-плацентарного комплекса. Озонотерапия оказала выраженное стимулирующее влияние на продукцию ЕЗ и ПЛ. Макроморфометрическое изучение показало, что масса плаценты, плацентарно-плодовый коэффициент в первой группе были достоверно выше. При гистологическом исследовании было выявлено, что компенсаторно-приспособительные реакции проявлялись в гиперплазии терминальных ворсин, увеличении количества капилляров, смещении их к базальной мембране, образовании и нарастании количества синцитиокапиллярных мембран и синцитиальных почек, а также в росте новых, мелких ворсин. Выше перечисленные признаки выявлены в 1,5 раза чаще в группе, получавшей озонотерапию. Заключение. Таким образом, озонотерапия, улучшая маточно-плодово-плацентарный кровоток, нормализуют гормонопродуцирующую функцию плаценты, способствуют уменьшению проявлений ХПН. Патоморфологическая оценка последа свидетельствует о преобладании компенсаторно-приспособительных механизмов при условии применения озона у больных с ХПН.

Ключевые слова: хроническая плацентарная недостаточность, озонотерапия, гипербаротерапия, фетоплацентарный кровоток, гормоны, морфология

Summary

There were examined 172 pregnant patients with subcompensated chronic placental insufficiency (CPI). 72 patients who made up the 1st group were on combined treatment with medical ozone. The second group of 52 women was undergoing HBO procedures. The third group of 48 patients undergoing conventional treatment was a control one. There were studied the levels of estriol and placental lactogen, fetometry and placentometry was checked with ultrasound method, fetoplacental blood flow was checked with Doppler-metry method. Upon the childbirth, visual examination was done, followed by organometry and histological analysis of placenta. Ozone therapy showed normalization of fetoplacental blood flow and fetal ultrasound parameters, stimulating effect on estriol and placental lactogen production. Macromorphometric tests showed placenta weight as well as placenta-fetus coefficient to be significantly higher in the first group. Development of compensatory adaptive reactions attended pathologic changes in placenta that was manifested in hyperplasia of terminal placental villi, increased number of capillaries with their shift to basal membrane, development and accumulation of syncytio-capillary membranes and syncytial buds, as well as in the growth of new minor villi. All these findings were revealed 1,5 times more often in ozone therapy group, compared with the control one. Thus, ozone therapy while improving fetoplacental blood flow, result in normalization of placenta hormone-producing function, promoting decrease of subcompensated CPI manifestations. Pathomorphologic examination of the afterbirth testifies to the predominance of compensatory adaptive mechanisms in subcompensated CPI patients who were on ozone therapy.

Keywords: chronic placental insufficiency, ozonotherapy, hyperbarotherapy, fetoplacental blood flow, hormone-producing function, morphological criteria

Введение

Плацентарная недостаточность является одной из важнейших проблем современного акушерства и перинатологии [1, 4, 5], частота ее колеблется от 22% до 45% всех беременностей, значительно возрастая при сопутствующей экстрагенитальной патологии. По данным различных авторов [2, 3, 4], нарушения морфофункционального состояния плаценты представляют собой одну из основных причин осложненного течения беременности и родов, а также перинатальной заболеваемости и смертности. Патологические изменения, которые происходят при хронической плацентарной недостаточности (ХПН), приводят к ухудшению маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, артериального кровоснабжения плаценты и плода, ограничению газообмена и метаболизма в фетоплацентарном комплексе (ФПК), нарушению процессов созревания плаценты, снижению синтеза гормонов. Все перечисленное подавляет компенсаторно-приспособительные возможности системы мать-плацента-плод, замедляет рост и развитие плода.

Цель исследования – выявить изменения в маточно-плодово-плацентарном кровотоке, гормонопродуцирующей функции плаценты и ее морфологии при субкомпенсированной форме ХПН и возможности их коррекции с помощью озонотерапии и гипербарической оксигенации (ГБО).

Материал и методы

Для выполнения поставленных в работе цели и задач обследовано 172 пациентки с субкомпенсированной формой ХПН в сроки беременности от 26 до 36 недель, ведущими осложнениями у них были гестоз, анемия и угроза прерывания беременности. Верификацию диагноза проводили по балльной шкале оценки степени тяжести ХПН и состояния фетоплацентарного комплекса, предложенной И.С. Сидоровой. Критерием включения в группу наблюдения была субкомпенсированная форма ХФПН, критерием исключения – декомпенсированная форма ХФПН.

Больные были разделены на 3 группы: 72 пациентки получали озонотерапию (первая основная группа), 52 – ГБО (вторая основная группа) и 48 – традиционное лечение (контрольная группа). При разделении на группы больные были рандомизированы по основным медико-социальным и клиническим параметрам.

Озонотерапия проводилась в виде внутривенного капельного введения озонированного физиологического раствора – по 200 мл 1 раз в день, ежедневно в течение 5-7 дней. Для приготовления перфузата, 0,9% раствор хлорида натрия в течение 15 минут барботировался озонкислородной смесью с концентрацией озона 400 мкг/л и скоростью подачи газовой смеси 1 л/мин в чередовании с актовегином в дозе 160 мг на курс до 5-7 вливаний.

ГБО проводилась в барокамере БЛКС-37 при давлении 1,0-1,3 ата в течение 40 мин в чередовании с актовегином в дозе 160 мг, №5-7.

Традиционное лечение включало: реополиглюкин 200 – 400 мл с тренталом 5 мл внутривенно капельно, в сочетании с актовегином по 160 мг.

Пациентки обследовались дважды: в день поступления и через 14 дней.

Гормонопродуцирующая функция фетоплацентарного комплекса (ФПК) оценивалась по содержанию в периферической крови эстриола и плацентарного лактогена. Исследование этих гормонов проводили дважды до лечения и после проведенной терапии. Содержание эстриола, плацентарного лактогена изучалось радиоиммунологическим методом (иммуоферментного анализа) с помощью соответствующих наборов “Diamera” (Италия). Полученные результаты выражались в наномоль на 1 л сыворотки (нмоль/л).

Ультразвуковое исследование плода и плаценты проводилось в режиме реального времени на аппарате экспертного класса Voluson 730 Expert (General Electric Medical Systems). Фетометрия и плацентография проводились по общепринятым методикам. Определение срока гестации и степени зрелости плаценты производилось в автоматическом режиме с помощью пакета прикладных программ поставляемых вместе с аппаратом. Для выявления соответствия степени зрелости плаценты гестационному сроку использовали шкалу оценки И.С. Сидоровой, И.О. Макарова (2005): 0 степень – до 30 недель, I степень – 30 – 32 недели, II степень – 34 – 36 недель, III степень 37 – 38 недель беременности.

Количество околоплодных вод оценивали по индексу J.R. Phelan и соавт. Диагноз маловодия устанавливался, когда индекс был ниже 5 перцентиля, многоводие – более 95 перцентиля.

Ультразвуковая доплерометрия проводилась на аппарате экспертного класса Voluson 730 Expert (General Electric Medical Systems) в импульсном режиме в период апноэ плода и отсутствии его двигательной активности, при частоте сердечных сокращений от 120 до 160 ударов в минуту.

Исследование кровотока в артериях пуповины осуществляли при визуализации свободно плавающих петель пуповины, в средней ее части, на достаточном удалении от места вхождения в плаценту и в брюшную полость плода.

Для оценки плодово-плацентарного кровотока в автоматическом режиме с помощью пакета прикладных программ были рассчитаны основные индексы сосудистого сопротивления: систоло-диастолическое отношение (СДО), индекс резистентности (ИР), плацентарный индекс (ПИ).

Диагностическим критерием нарушения плодово-плацентарного кровотока являлось превышение величины СДО по сравнению с нормативными показателями, разработанными для данного срока беременности.

Кардиотокографическое исследование плода проводили с использованием аппарата Sonicaid Team Monitor Oxford Instrument (Великобритания), с частотой ультразвукового датчика 1,5 МГц. Оценивали базальный ритм сердечных сокращений, частоту и амплитуду мгновен-

Ответственный за ведение переписки -
Гречканев Геннадий Олегович
6031124, Н.Новгород, ул.Невзоровых, д.47, кв.39,
e-mail: grechkanev@nm.ru

ных колебаний базального ритма, наличие акцелераций и децелераций. Запись велась в течение 40 минут в положении лежа на спине или на боку. При оценке данных, полученных при проведении кардиотокографического мониторинга, нами использована модифицированная балльная шкала W. Fischer и соавт. (W.M. Fischer et al. 1976).

Статистическая обработка данных проводилась с расчетом среднего арифметического и ошибки среднего арифметического с использованием программы Microsoft Excel из комплекта Microsoft Office 2000, пакета МЕДСТ, программы Статистика 6 по методам описательной параметрической статистики с применением критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При УЗИ пациенток у всех обследованных женщин была диагностирована задержка внутриутробного развития плода (ЗВРП), причем в структуре этой патологии преобладала асимметричная форма (в первой основной группе в 77,8% наблюдений, во второй основной группе - 84,6% и в контроле - 83,3%). Показатель ДБ/ОЖ составил в среднем $25,0 \pm 0,15\%$. Явления преждевременного созревания плаценты были выявлены более чем у половины беременных (в первой основной группе в 61,1% случаев, во второй основной группе - 61,5% и в контрольной группе - 58,3%). Помимо этого, при ультразвуковой плацентографии были выявлены патологические изменения в виде гиперэхогенных включений и расширения межворсинчатого пространства - у 44,4%, 46,1% и 41,7% беременных соответственно, маловодие было обнаружено в 27,8%, 30,8% и 25% наблюдений. Расположение плаценты в 2 раза чаще отмечалось на передней стенке матки, чем на задней, а также в области послеоперационных рубцов и миоматозных узлов. Таким образом, УЗИ, проведенное до лечения выявило выраженные нарушения в развитии фетоплацентарного комплекса.

Проведенная терапия оказалась наиболее эффективной в группе, получавшей медицинский озон. Так, достаточный прирост фетометрических показателей отмечался в 66,7% наблюдений, что в 2 раза больше чем у пациенток, лечившихся ГБО (30,8%) и в 4 раза выше, чем в контроле (16,7%) ($p < 0,05$). Однако даже после озонотерапии

в 22,2% наблюдений наблюдалось отсутствие достаточного прироста фетометрических показателей. На фоне же ГБО и традиционного лечения выраженная форма ЗВРП с усугублением маловодия имела место более чем у половины беременных (53,8% и 58,3% соответственно). Динамика прироста фетометрических показателей представлена в таблице 1.

В результате наших наблюдений установлено, что у беременных имелись выраженные нарушения гемодинамики в системе мать-плацента-плод. Во всех случаях отмечено сочетанное поражение обоих кровотоков без критических поражений плодово-плацентарного (II степень), а также регистрировалось появление дикротической выемки на спектрограмме маточных артерий в 11,1% наблюдений 1 группы, в 7,7% - 2 группы и 8,3% - контроля. Патологический характер КТГ-кривых со снижением вариабельности и показателя STV до 4 мс имели половина обследованных пациенток (55,6%, 46,2% и 50% соответственно).

Терапия медицинским озоном привела к достоверному снижению индекса резистентности в маточных артериях и артерии пуповины, тогда как подобных тенденций после ГБО и традиционного лечения отмечено не было. Также на фоне озонотерапии в 2 раза чаще, по сравнению с ГБО и в 4 раза чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,05$) диагностировалось улучшение гемодинамики (66,7%, 30,8% и 16,7% соответственно). Необходимо отметить, что на фоне озонотерапии переход в I степень нарушения произошел в 5 случаях, на фоне ГБО лишь в одном случае, а после применения традиционного лечения данных наблюдений не было отмечено. Выраженное усугубление МППК в виде критических нарушений плодово-плацентарного кровотока с нулевым или реверсным диастолическим компонентом выявлено после ГБО в 33,3% наблюдений, в 40% наблюдений на фоне традиционного лечения, на фоне же озонотерапии таких ухудшений отмечено не было. Влияние использованных методов терапии на гемодинамику системы мать-плацента-плод представлено в таблицах 2. и 3.

Патологический характер КТГ-кривых после лечения регистрировался в 3 раза чаще на фоне традиционно-

Таблица 1. Средний прирост фетометрических показателей под влиянием различных видов терапии субкомпенсированной формы ХПН ($M \pm m$)

Показатель	Первая основная группа (n=72)	Вторая основная группа (n=52)	Контрольная группа (n=48)
Средняя скорость прироста ОЖ, мм	$12,0 \pm 1,1^y_z$	$7,0 \pm 2,1$	$6,0 \pm 2,0$
ДБ/ОЖ до лечения	$25,0 \pm 0,15$	$25,0 \pm 0,15$	$25,0 \pm 0,15$
ДБ/ОЖ после лечения	$24,5 \pm 0,18^*$	$25,1 \pm 0,22$	$25,3 \pm 0,23$
Средняя скорость прироста ДБ	$1,8 \pm 0,13^y_z$	$1,16 \pm 0,24$	$1,09 \pm 0,27$
Средняя скорость прироста БПР	$2,02 \pm 0,12$	$1,76 \pm 0,15$	$1,81 \pm 0,17$

* - коэффициент достоверности различий в группе после лечения ($p < 0,05$)

y - коэффициент достоверности различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$)

z - коэффициент достоверности различий по сравнению со второй основной группой ($p < 0,05$)

Таблица 2. Допплерометрические показатели сосудов маточно-плацентарно-плодового русла под влиянием различных методов терапии субкомпенсированной формы ХПН (M±m)

Индекс резистентности	Первая основная группа (n=72)	Вторая основная группа (n=52)	Контрольная группа (n=48)
ИР в маточных артериях до лечения	0,73±0,01	0,72±0,01	0,734±0,01
ИР в маточных артериях после лечения	0,68±0,017*	0,68±0,025	0,71±0,02
ИР в артерии пуповины до лечения	0,82±0,028	0,8±0,03	0,8±0,03
ИР в артерии пуповины после лечения	0,736±0,03*	0,79±0,042	0,77±0,05

* - коэффициент достоверности различий в группе после лечения ($p < 0,05$)**Таблица 3. Изменения гемодинамики системы мать-плацента-плод под влиянием различных методов терапии субкомпенсированной формы ХПН.**

Качественные изменения МППК	Первая основная группа (n=72)	Вторая основная группа (n=52)	Контрольная группа (n=48)
Улучшение МППК	66,7% ^х	30,8%	16,7%
Переход в I степень нарушения МППК	27,7% ^х	7,7%	-
Отсутствие эффекта от лечения	33,3% ^х	69,2%	83,3%
Усугубление МППК до критических нарушений	0% ^х	23,1%	33,3%

* - коэффициент достоверности различий в группе после лечения ($p < 0,05$)

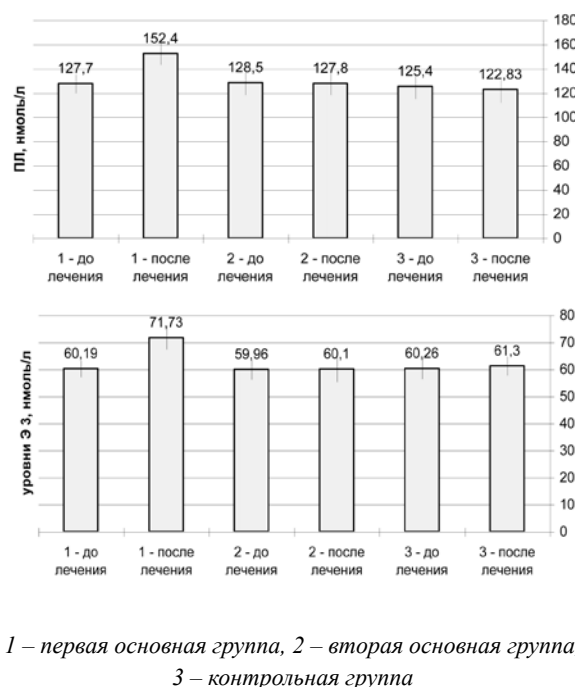
го лечения в сравнении с озонотерапией ($p < 0,05$) и в 2 раза чаще после ГБО, причем наиболее выраженные признаки страдания плода ($STV < 3$ мс) отмечались в 1 случае ГБО и в 3 наблюдениях после традиционного лечения.

Таким образом, исследование продемонстрировало, что использование озонотерапии позволяет корригировать нарушения гемодинамики в маточно-плодово-плацентарной системе и тем самым улучшить состояние плода.

Изучение в сыворотке крови беременных исходного содержания гормонов и данные гистологического исследования последов выявили выраженные изменения ФПК. Так, было диагностировано снижение в среднем в 1,6 раза концентрации плацентарного лактогена (в первой основной группе $127,7 \pm 7,75$ нмоль/л, во второй основной группе $128,5 \pm 9,84$ нмоль/л и $125,4 \pm 10,18$ нмоль/л в контрольной группе), эстриола в среднем в 1,5 раза по сравнению с нормой для данного срока беременности (в первой основной группе $60,19 \pm 3,01$ нмоль/л, во второй основной группе $59,96 \pm 3,6$ нмоль/л и $60,26 \pm 3,7$ нмоль/л в контрольной группе).

Применение озонотерапии привело к достоверному увеличению ($p < 0,05$) плацентарного лактогена на 15% и эстриола на 13% у 66,7% пациенток ($152,4 \pm 8,9$ нмоль/л; $71,73 \pm 4,3$ нмоль/л соответственно). ГБО и традиционное лечение не оказали значимого эффекта, а в 23% и в 33,3% случаях, соответственно, наблюдалось значительное снижение обоих гормонов, что свидетельствовало о тенденции к декомпенсации ХПН. Необходимо отметить, что нами выявлена коррелятивная зависимость между уровнем эстриола в крови и выраженностью ЗВРП ($r = 0,52$; p

$< 0,05$) в группе пациенток, получавших ГБО и традиционное лечение. Динамика изменений концентрации плацентарного лактогена и эстриола под воздействием различных методов лечения субкомпенсированной формы ХПН отражена в таблице 4 и рисунке 1.



1 – первая основная группа, 2 – вторая основная группа, 3 – контрольная группа

Рис. 1. Влияние использованных методов терапии субкомпенсированной ХФПН на уровни плацентарного лактогена (ПЛ) и эстриола (Е3)

Таблица 4. Влияние различных методов лечения на уровни плацентарного лактогена и эстриола при субкомпенсированной форме ХПН (M±m)

Уровни гормонов, нмоль/л	Первая основная группа (n=72)	Вторая основная группа (n=52)	Контрольная группа (n=48)
Плацентарный лактоген до лечения	127,7 ± 7,75	128,5 ± 9,84	125,4 ± 10,18
Плацентарный лактоген после лечения	152,4 ± 8,9 ^{*y}	127,8 ± 9,2	122,83 ± 10,57
Эстриол до лечения	60,19 ± 3,01	59,96 ± 3,6	60,26 ± 3,7
Эстриол после лечения	71,73 ± 4,3 ^{*y}	60,1 ± 4,6	61,3 ± 3,5

* - коэффициент достоверности различий в группе после лечения ($p < 0,05$)

y - коэффициент достоверности различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$)

Таблица 5. Макроморфометрические параметры последов при субкомпенсированной форме ХПН (M±m)

Параметры последа	Первая основная группа (n=72)	Вторая основная группа (n=52)	Контрольная группа (n=48)
Масса плаценты, г.	337,7±7,6 ^{yz}	309,2±9,02	306,4±9,98
Плацентарно-плодовый коэффициент	0,14±0,0024 ^{yz}	0,13±0,004	0,13±0,004
Площадь плаценты, см ²	241,6±10,1	223,3±10,7	227,2±9,8
Объем плаценты, см ³	351,8±11,5 ^{yz}	312,5±11,6	318,1±10,6

y - коэффициент достоверности различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$)

z - коэффициент достоверности различий по сравнению со второй основной группой ($p < 0,05$)

Таблица 6. Структурные изменения в плаценте, по данным морфологического исследования, при субкомпенсированной ХПН

Изменения плаценты	Первая основная группа (n=72)	Вторая основная группа (n=52)	Контрольная группа (n=48)
Компенсаторно-приспособительные реакции	66,7% ^y	30,7%	25%
Инволютивно-дистрофические изменения	33,3% ^y	69,3%	75%

y - коэффициент достоверности различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$)

Патоморфологическое исследование плацент выявило следующие особенности: в группе больных, получавших озонотерапию, масса плаценты и плацентарно-плодовый коэффициент были достоверно выше аналогичных показателей двух других групп и составляли, соответственно 337,7±7,6г и 0,14, в группе, получавшей ГБО, масса плаценты и плацентарно-плодовый коэффициент были равны 309,2±9,02г и 0,13, а на фоне традиционных методов лечения соответственно 306,4±9,98г и 0,13. В большинстве наблюдений имелись ложные узлы пуповины, гипоплазия вартонова студня, эксцентричное и маргинальное прикрепление пуповины. Во всех случаях гистологически была выявлена патологическая

незрелость ворсинчатого дерева в виде промежуточных дифференцированных ворсин и диссоциированно-го развития котиленонов. В четверти последов были обнаружены явления хориоамнионита, серозного децидуита с преобладанием в воспалительном экссудате лимфоцитов, что связано с вирусно-бактериальным инфицированием, которое, по-видимому, сыграло определенную роль в патогенезе формирования ХПН. Однако структурные нарушения в плаценте сопровождались развитием компенсаторно-приспособительных механизмов на органном и тканевом уровне. Так, наиболее выраженные компенсаторно-приспособительные реакции выявлены в группе, получавшей озонотерапию (табли-

цы 5 и 6), тогда как после ГБО и традиционного лечения преобладали инволютивно-дистрофические процессы (массивные отложения фибриноида, коллагенизация стромы, редукция сосудистого русла, инфаркты и др.), а компенсаторно-приспособительные механизмы проявлялись в большей степени за счет сосудистых проявлений (ангиоматоз, дилатационное полнокровие с замедлением кровотока).

Данный аспект чрезвычайно важен, так как свидетельствует о нарушении компенсаторных реакций и соз-

дает неблагоприятные условия для питания и газообмена плода, приводя к замедлению его роста и развития.

Выводы

Резюмируя изложенное выше, можно сделать заключение, что проведенная терапия при субкомпесированной форме ХФПН оказала желаемый эффект только в первой основной группе - на фоне озонотерапии, тогда как ГБО и традиционные методы не проявили достаточного корректирующего влияния на состояние ФПК.■

Литература:

1. Айламазян Э.К. и др. Акушерство. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
2. Филиппов О.С. Плацентарная недостаточность. М.МЕДпресс-информ; 2009.
3. Филиппов О.С., Карнаухова Е.В., Казанцева А.А. Плацентарная недостаточность: Современный взгляд на проблему. Красноярск; 2005.
4. Макаров И.О., Сидорова И.С. Современный взгляд на патогенез фетоплацентарной недостаточности. Материалы VII Всероссийского научного форума «Мать и дитя»; 2005; Москва.
5. Стрижаков А.Н., Т.Ф.Тимохина, О.Р.Баева Фетоплацентарная недостаточность: патогенез, диагностика, лечение. Вопр. гинекол., акушер. и перинатол.; 2003

Коррекция некоторых показателей гомеостаза у больных с хроническими цервицитами при использовании общей магнитотерапии

Чандра-Д`Мелло Р., Фаталиева Г.Г., Гречканев Г.О. кафедра акушерства и гинекологии ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Росздрава», г. Нижний Новгород

Correction of some parameters of homeostasis of patients with chronic non-specific cervicitis, treated by magneto-therapy

Chandra-d'Mello R., Fatalieva G.G., Grechkanev G.O.

Резюме

Обследовано 120 пациенток с хроническими неспецифическими цервицитами. 60 больным в комплексное противовоспалительное лечение была включена общая магнитотерапия (ОМТ). Данные бактериоскопического исследования продемонстрировали купирование проявлений неспецифического вагинита, восстановление нормоценоза у 82,5% пациенток. ОМТ способствовала достоверному снижению содержания условно-патогенных микроорганизмов в отделяемом влагалища и цервикального канала, оказала выраженное позитивное влияние на параметры локального иммунитета – было отмечено увеличение лизоцимной активности, уровня IgA в секрете; содержание ИЛ-1, ИЛ-6 и миелопероксидазы нейтрофилов цервикальной слизи, напротив, снизилось. Общая магнитотерапия достигает и системного эффекта (нормализация показателей ПОЛ, антиоксидантной системы защиты).

Ключевые слова: хронический неспецифический цервицит, общая магнитотерапия, локальный иммунитет, биоценоз влагалища, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система защиты

Summary

120 patients with chronic non-specific cervicitis general magneto-therapy were examined, 60 of them underwent general magneto-therapy. Magneto-therapy was found to induce significant reduction of pathogenic microorganism content in vaginal discharge and cervical canal, restoring normocenosis in 82,5% of patients. Magneto-therapy had clear positive influences on the local immunity parameters: the increase of lisocimic activity and Ig A level in secretion in the same time with IL-1, IL-6 and neutrophilic myeloperoxidase reduction in cervical mucosa was noted. Magneto-therapy was found to produce a systemic effect (normalization of lipid peroxidation and of antioxidant defense system). Obtained results allow to recommend magneto-therapy in complex treatment of chronic non-specific cervicitis.

Keywords: chronic non-specific cervicitis, magneto-therapy, local immunity, biocenosis, lipid peroxidation, antioxidant defense system

Введение

Известно, что в гинекологии с успехом используются противовоспалительное, седативное, улучшающие регенерацию свойства общей магнитотерапии (ОМТ), ее благотворное влияние на микроциркуляцию, эндокринную и иммунную системы [1, 2]. В связи с этим, включение ОМТ в лечение хронических цервицитов, отличающихся полимикробной этиологией, устойчивостью к антибактериальной терапии, значительными отклонениями в состоянии местного иммунитета [3, 4] представлялось нам теоретически обоснованным. Кроме того, было небезынтересно выяснить взаимоотношения в системе перекисного окисления липидов (ПОЛ)

и антиоксидантной системы защиты (АОСЗ) у данной категории больных и установить характер влияния на них ОМТ.

Цель исследования – изучить влияние общей магнитотерапии на микрофлору, состояние местного иммунитета влагалища, перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему защиты больных с хроническими неспецифическими цервицитами.

Материал и методы

Для выполнения поставленных в работе цели и задач обследовано 120 пациенток с хроническими неспецифическими цервицитами (ИППП исключались на этапе отбора). Все больные получали антибактериальную терапию в соответствии с результатами бактериологического исследования (препараты для перорального приема и местного лечения).

Женщины были разделены на 2 группы. В 1-ю (основную) группу вошли 60 пациенток, которым одновременно с антибактериальными средствами назначалась общая магни-

Ответственный за ведение переписки -
Гречканев Геннадий Олегович
6031124, Н.Новгород, ул.Невзоровых, д.47, кв.39,
e-mail: grechkanev@nm.ru

тотерапия (ОМТ) на установке магнитотерапевтической импульсной трехфазной УМТИ-3Ф ("Колибри"). Установка зарегистрирована в Государственном реестре товарных знаков и знаков обслуживания РФ (Регистрационное удостоверение ФЗ 022а2006/3550-06 от 26 июня 2006г., Сертификат соответствия РОСС RU.АЯ74.В12849 от 31.07.2006 г.). Процедуры ОМТ осуществлялись следующим образом: больную помещали в положение «лежа на спине» на специальную кушетку с 3-мя соленоидами в конфигурации «призма», создающими импульсы затухающего переменного магнитного поля (величина индукции 3,2 мТл, частота 50 Гц), позволяющими создавать вращающееся импульсное магнитное поле, охватывающее все тело. Процедуры длительностью 20 мин. проводились ежедневно в утренние часы в физиотерапевтическом кабинете курсом 10 процедур.

Во 2-й (контрольной) группе, также состоявшей из 60 женщин, традиционная терапия (ТТ) включала антибиотики с последующим назначением препаратов для восстановления нормальной микрофлоры влагалища (эубиотики).

При разделении на группы больные были рандомизированы по основным медико-социальным и клиническим параметрам (возрасту, характеру и длительности заболевания, характеристикам менструального цикла, сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии).

Всем больным проводилось бактериоскопическое, бактериологическое (с определением чувствительности к антибиотикам), ПЦР исследования. Для оценки местного иммунитета изучались следующие параметры цервикальной слизи: лизоцим, иммуноглобулины классов А и G, ИЛ-1, ИЛ-6, миелопероксидаза. Данные показатели определяли до лечения, сразу после окончания терапии и через 1 месяц по окончании лечения.

Для предварительной оценки интенсивности свободнорадикального окисления использовался скрининговый метод индуцированной хемилюминесценции сыворотки крови на приборе биохемилюминиметре БХЛ-06 по показателям I max в мв/сек, и S в мв/сек., где

I max - максимальная интенсивность свечения - дает представление о потенциальной способности биологического объекта, в том числе и сыворотки крови, к свободнорадикальному окислению липидов;

S - светосумма за 30 секунд - величина обратно пропорциональная антиоксидантной активности пробы.

Для уточнения состояния ПОЛ исследовали содержание в плазме крови молекулярных продуктов. Содержание первичных молекулярных продуктов - диеновых конъюгатов (ДК) определяли метанол-гексановой липидной фракции (5:1) при длине волны поглощения 233нм, триеновых конъюгатов (ТК) – в той же фракции при длине волны 275нм. Полученные результаты представлены в единицах оптической плотности на мг общих липидов (ОЛ). Количество конечных продуктов ПОЛ – полимерных флуоресцирующих оснований Шиффа (ОШ) анализировали с помощью флуориметра при длине волны возбуждения 365нм и длине волны эмиссии 420нм. Полученные результаты представлены в относительных единицах на мг общих липидов. Содержание общих липидов в сыворотке крови определяли при помощи диагностических наборов "Lachema". Активность каталазы (КАТ)

определяли спектрофотометрически по убыли перекиси водорода в среде, единицы измерения – Ед/г Нв в мин., супероксиддисмутазы (СОД) – в тесте с нитросиним тетразолием, единицы измерения - Ед/г Нв в мин.

Статистическая обработка данных проводилась с расчетом среднего арифметического и ошибки среднего арифметического с использованием программы Microsoft Excel из комплекта Microsoft Office 2000, пакета МЕДСТ, программы Статистика 6 по методам описательной параметрической статистики с применением критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Результаты предварительного обследования пациенток не выявили различий в группах по характеристике видового состава микроорганизмов, которая соответствовала литературным данным [3, 4]. Анализ эффективности применения обоих методов по данным клинического обследования, микроскопии вагинального мазка и бактериологического исследования вагинальной микрофлоры продемонстрировал следующее. Оказалось, что оба метода достаточно эффективно снимают явления воспаления - уменьшались жалобы на патологические выделения из влагалища, ликвидировались явления диспареунии. Данные бактериоскопического исследования свидетельствовали о купировании проявлений неспецифического вагинита в обеих группах больных, однако в группе контроля не представляется возможным говорить о полноценной нормализации биоценоза влагалища. Так, восстановление нормоценоза было зафиксировано у 83,3% пациенток после ОМТ и только у 46,6% - после ТТ, что достоверно, в 1,8 раза реже ($p < 0,05$). Кроме того, на фоне ТТ в 20% случаев проявления кольпита сменились картиной дисбиоза, которая характеризовалась незначительным количеством или полным отсутствием лактобактерий, обильной полиморфной грамтрицательной или грамтрицательной палочковой или кокковой флорой, наличием «ключевых» клеток. Среди больных, получавших ОМТ, число пациенток с дисбиозом влагалища, напротив, сократилось с 10% до 3,3%, что достоверно, в 3 раза реже ($p < 0,05$). Еще у 33,3% больных в результате ТТ при микроскопическом исследовании был отмечен промежуточный тип биоценоза влагалища, аналогичная картина зафиксирована лишь у 13,3% после ОМТ. Данное обстоятельство, по-видимому, связано с подавлением при ТТ сапрофитной микрофлоры влагалища и, в частности, представителей рода *Lactobacillus*. Таким образом, результаты терапии с использованием ОМТ оказались лучше, кроме того, данный вид лечения был более щадящим по отношению к естественной вагинальной микрофлоре (табл. 1).

Результаты сравнительного анализа данных бактериологического исследования до и после лечения показали, что степень воздействия комплексного лечения с ОМТ значительно выше. Так, обсемененность влагалища *E.coli* уменьшилось с $8,2 \pm 0,9 \cdot 10^6$ до $3,7 \pm 1,1 \cdot 10^4$ КОЕ/мл, т. е. в 220 раз, количество *Staphylococcus epidermidis* уменьшилось с исходных $6,3 \pm 0,5 \cdot 10^6$ КОЕ/мл до $5,5 \pm 0,5 \cdot 10^4$ КОЕ/мл, т. е. в 110 раз. Колонизация эпителия влагалища *Bacteroides fragilis* снизилась с $2,7 \pm 0,2 \cdot 10^6$ до $4,5 \pm 1,6 \cdot 10^4$, т. е. в 60 раз. Представительство *Peptostreptococcus magnus* сократилось с $9,4 \pm 0,7 \cdot 10^5$ КОЕ/мл до $2,5 \pm 0,1 \cdot 10^4$ КОЕ/мл, т. е. в 37 раз. Та-

Таблица 1. Влияние общей магнитотерапии (основная группа) и традиционного лечения (контрольная группа) на микробиоценоз влагалища у больных с хроническими цервицитами

Типы биоценоза влагалища	Группы пациенток	До лечения	После лечения
Нормоценоз	Основная (n=60)	0%	83,3%
	Контрольная (n=60)	0%	46,6%
Промежуточный тип	Основная (n=60)	13,3%	13,3%
	Контрольная (n=60)	16,6%	33,3%
Дисбиоз влагалища	Основная (n=60)	10%	3,3%
	Контрольная (n=60)	10%	20%
Вагинит неспецифический	Основная (n=60)	76,6%	0%
	Контрольная (n=60)	73,3%	0%

Таблица 2. Влияние общей магнитотерапии (основная группа) и традиционного лечения (контрольная группа) на некоторые показатели местного иммунитета влагалища у больных с хроническими цервицитами

Показатель	Основная группа (n=60)			Контрольная группа (n=60)		
	До лечения	Сразу после лечения	Через 1 месяц после лечения	До лечения	Сразу после лечения	Через 1 месяц после лечения
Лизоцим, %	23,2±1,1	28,4±1,3	45,2±3,1*	20,5±1,2	20,7±1,0**	24,8±1,9**
IgA, г/л	0,015±0,001	0,019±0,002	0,036±0,002*	0,017±0,002	0,015±0,004	0,014±0,001**
IgG, г/л	0,075±0,001	0,070±0,003	0,076±0,004	0,069±0,007	0,055±0,006	0,061±0,008
ИЛ-1, пг/мл	300,3±11,4	246,2±10,5*	103,9±5,5*	314,1±12,6	329,2±14,0**	270,6±4,1* **
ИЛ-6, пг/мл	235,5±9,6	200,3±8,0	97,2±6,4*	257,3±7,8	269,7±8,5**	232,3±6,6**
МПО нг/мл	22,46±0,98	19,32±1,0	3,95±1,07*	26,44±1,03	25,73±1,1**	19,4±0,85* **

* - достоверность различий ($p < 0,05$) показателя по отношению к исходному** - достоверность различий ($p < 0,05$) показателя контрольной группы по отношению к показателю основной группы**Таблица 3. Влияние общей магнитотерапии (основная группа) и традиционного лечения (контрольная группа) на некоторые показатели липопероксидации и антиоксидантной системы защиты у больных с хроническими цервицитами**

Показатель	Основная группа (n=60)		Контрольная группа (n=60)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
I max (мв/сек)	1,58±0,12	1,32±0,05*	1,59±0,14	1,57±0,11
S (мв/сек)	14,57±0,11	12,72±0,25*	14,09±0,08	15,33±0,14
ДК(ед.опт.пл./мг ОЛ)	0,21±0,04	0,16±0,01*	0,22±0,05	0,21±0,04
ТК(ед.опт.пл./мг ОЛ)	0,095±0,008	0,072±0,002*	0,099±0,04	0,11±0,009
ОШ(отн. ед./мг ОЛ)	3,86±0,17	2,74±0,02*	3,59±0,22	4,04±0,16
Каталаза (Ед/г Нв в мин)	404,4±11,0	501,2±13,1*	393,0±9,1	389,2±2,2
СОД (Ед/г Нв в мин.)	500,2±9,1	595,6±10,2*	517,3±10,0	512,0±8,8

* - достоверность различий ($p < 0,05$) показателя по отношению к исходному** - достоверность различий ($p < 0,05$) показателя контрольной группы по отношению к показателю основной группы

ким образом, комплекс лечебных мероприятий, включающий ОМТ, способствовал достоверному снижению содержания условно-патогенных микроорганизмов в отделяемом влагалища и цервикального канала, причем более существенному, чем ТТ. Последняя способствовала сокращению количества названных микроорганизмов, однако степень этого снижения

была на порядок ниже.

Колонизация эпителия влагалища лактобактериями после курса ОМТ возросла с $6,3 \pm 0,2 \cdot 10^3$ до $3,8 \pm 0,7 \cdot 10^4$ КОЕ/мл, т. е. в 6 раз, что говорит о положительной тенденции смены видового состава микрофлоры влагалища с преимущественно факультативных анаэробов на микроаэрофильные

бактерии, свойственные нормоценозу. ТТ не способствовала росту содержания лактобактерий, что имело следствием смещению проявлений цервицита в сочетании с вагинитом на дисбиоз (его частота выросла в 2 раза), что потребовало назначения пролонгированной терапии эубиотиками.

В результате проведенных исследований было установлено, что до лечения исследуемые параметры местного иммунитета влагалища не имели достоверных различий в группах наблюдения и соответствовали данным других авторов, изучавших иммунологию хронического цервицита [3]. Так, нами были обнаружены признаки ослабления иммунной резистентности секрета цервикального канала и повышенного уровня провоспалительных интерлейкинов, а также МПО (таблица 2).

Повторный анализ показателей выявил определенные изменения. Так, в группе больных, получавших ОМТ, при контроле через 1 месяц после окончания лечения произошло увеличение лизоцимной активности в секрете влагалища с $23,2 \pm 1,1\%$ до $45,2 \pm 3,1\%$, что выше в 1,94 раза ($p < 0,05$). Было отмечено повышение уровня IgA во влагалищном секрете с $0,015 \pm 0,001$ г/л до $0,036 \pm 0,002$ г/л, т.е. в 2,4 раза ($p < 0,05$). Содержание ИЛ-1, в основной группе, напротив, снизилось с $300,3 \pm 11,4$ пг/мл до $103,9 \pm 5,5$ пг/мл ($p < 0,05$).

В том же направлении изменялись уровни ИЛ-6 и МПО нейтрофилов цервикальной слизи. В частности, содержание ИЛ-6 снизилось с $235,5 \pm 9,6$ пг/мл до $97,2 \pm 6,4$ пг/мл, т.е. в 2,42 раза ($p < 0,05$), причем данный параметр продемонстрировал достоверное снижение на 18% уже при первом контрольном анализе – сразу после окончания терапии. МПО на фоне воздействия ОМТ уменьшилась с $22,46 \pm 0,98$ нг/мл до $3,95 \pm 1,07$ нг/мл, т.е. в 5,6 раза ($p < 0,05$). Единственный иммунологический показатель, достоверно не изменившийся под влиянием ОМТ, был IgG.

В контрольной группе, напротив, большинство изучаемых показателей не продемонстрировали существенной динамики. Лишь уровень ИЛ-1 снизился на 14% ($p < 0,05$) с $314,1 \pm 12,6$ пг/мл до $270,6 \pm 4,1$ пг/мл. МПО соответственно уменьшилась с $26,44 \pm 1,03$ нг/мл до $19,4 \pm 0,85$ нг/мл или на 26% ($p < 0,05$).

Таким образом, ОМТ оказала значительно более выраженное позитивное влияние на параметры локального иммунитета, по сравнению с традиционным лечением.

Нами также было установлено, что включение ОМТ в комплекс терапии цервицитов снижает антибиотикорезистентность микроорганизмов. В контрольной группе показатели антибиотикорезистентности на фоне ТТ достоверно не менялись.

Различным, по нашим данным, оказалось воздействие ОМТ и ТТ на показатели ПОЛ-АОСЗ (таблица 3).

Исходно изучаемые показатели биохимилуминометрии в обеих группах находились на верхней границе нормы. Так, показатель I max, отражающий активность ПОЛ, был равен $1,58 \pm 0,12$ мв/сек – в 1-й группе, и $1,59 \pm 0,14$ мв/сек во 2-й группе (в норме I max не превышает 1,5 мв/сек). Показатель S, соответственно, был $14,57 \pm 0,11$ мв/сек и $14,09 \pm 0,08$ мв/сек (норма до 14,0 мв/сек). Выяснилось также, что содержание ДК, ТК и ОШ превышает нормативные показатели ПОЛ, что в совокупности можно рассматривать как фактор нестабильности общего состояния пациенток, обусловленный в первую очередь наличием у них сопутствующего хронического аднексита.

По окончании курса ОМТ оба показателя биохимилуминометрии, характеризующие активность ПОЛ, достигли нормальных значений: I max снизился до $1,32 \pm 0,05$ мв/сек ($p < 0,05$), S, соответственно, до $11,65 \pm 0,17$ мв/сек ($p < 0,05$). Также, в основной группе было отмечено достоверное ($p < 0,05$) сокращение уровней ДК – до $0,16 \pm 0,01$ ед.опт. пл./мг ОЛ, ТК до $0,072 \pm 0,002$ ед.опт.пл./мг ОЛ ($p < 0,05$), ОШ до $2,74 \pm 0,02$ отн.ед./мг ОЛ. ОМТ привела к сочетанному достоверному росту активности антиоксидантных ферментов каталазы и супероксиддисмутазы, соответственно до $501,2 \pm 13,1$ и $595,6 \pm 10,2$ Ед/г Нв в мин. Медикаментозная терапия не имела столь выраженного эффекта.

Клиническое наблюдение показало, что в течение года вероятность рецидивов хронического цервицита в группе больных, получавших традиционное лечение, составила 50%, после общей магнитотерапии – 15%, что свидетельствует о долговременном клинико-лабораторном эффекте последней.

Выводы

Таким образом, ОМТ в сочетании с базисной противовоспалительной терапией, способствуют эффективной санации влагалища, преодолению антибиотикорезистентности микроорганизмов, колонизации эпителия лактобактериями. Базовым механизмом этого служит, по нашему мнению, эффективная коррекция параметров местного иммунитета, которая проявляется в повышении лизоцимной активности, уровня IgA в цервикальной слизи при одновременном уменьшении активности ИЛ-1, ИЛ-6 и МПО. Одновременно в результате ОМТ достигается нормализация показателей ПОЛ, антиоксидантной системы защиты, что имеет патогенетическое значение для успеха терапии. Полученные результаты позволяют рекомендовать использование ОМТ в комплексном ■

Литература:

1. Калинин В.В., Гречканев Г.О., Чандра-Д'Мелло Опыт использования общей магнитотерапии в комплексном лечении больных с хроническим сальпингоофоритом. Российский вестник акушера-гинеколога; 2007; 2; 14 -17.
2. Сажина И.Н. Использование общесистемной магнитотерапии в ком-плексном лечении женщин с острыми воспалительными заболеваниями ор-ганов малого таза. [диссертация]. Волгоград; 2008.
3. Долгушина В.Ф., Шерман А.Я., Волков С.Л. Особенности иммунологических показателей цервикальной слизи у больных хроническим цервицитом и эндокринными нарушениями. Материалы VIII Всерос. науч. форума «Мать и дитя»; Москва; 2006.
4. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (Клинические лекции). Под ред. Прилепской В.Н. – 2-е изд.; М.МЕДпресс, 2000.

Санационное и анестезиологическое термоконтрастирование и тепловизорное термографирование тканей паховой области при вагините и фимозе

Ураков А.Л. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия», зав. лабораторией прикладной биомеханики и биотехнологии учреждения РАН «Институт прикладной механики Уральского отделения РАН», г. Ижевск

Уракова Н.А. – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФПП и ПК ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия», с.н.с. лаборатории прикладной биомеханики и биотехнологии учреждения РАН «Институт прикладной механики Уральского отделения РАН», г. Ижевск

Руднов В.А. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия», г. Екатеринбург;

Касаткин А.А. – заведующий отделением анестезиологии-реанимации МУЗ «МСЧ № 3», и.о. ассистента кафедры общей и клинической фармакологии ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия», г. Ижевск

Соколова Н.В. – к.м.н., заведующая родильным домом МУЗ «ГКБ № 7», и.о. ассистента кафедры общей и клинической фармакологии ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия», г. Ижевск

Гаускнехт М.Ю. – заведующая отделением ультразвуковой диагностики МУЗ «ГКБ № 7», г. Ижевск

Remedial and anesthetic thermocontrasting and teplovision termography tissues of groin at vaginitis and fimosis

A.L. Urakov, N.A.Urakova, V.A.Rudnov, A.A. Kasatkin, N.V.Sokolova, M.Y.Gausknekht

Резюме

Мониторинг локальной температуры кожи и слизистых оболочек паховой области у женщин и мужчин, осуществляемый при протирании поверхности «до чистого тампона» марлевыми тампонами, обильно смоченными подогретыми до +42°C растворами антисептиков, а также при орошении ее и при обкалывании клетчатки охлажденными до +18 – +20°C растворами местных анестетиков вплоть до их появления в «нужном месте», обеспечивает инфракрасную визуализацию невидимых на глаз препаратов за счет термоконтрастирования тканей, возникающего вследствие их локального физического нагревания либо охлаждения соответственно горячим либо холодным лекарством.

Ключевые слова: фармакотепловая санация, фармакохолодовая анестезия, термоконтрастирование тканей.

Summary

Monitoring the local temperature of the skin and mucous membranes of the groin in women and men, carried out with rubbing the surface "to a clean pad" gauze, soaked in plenty of warm up to +42°C antiseptic solution, as well as for irrigation its and injection fiber with solutions cooled to +18 - +20°C of local anesthetics until they appear in the "right place", provides a visualization of the infra-red invisible to the eye drugs by thermocontrasting tissue arising as a result of their local mechanical heating or cooling, respectively, by of hot or cold medicines.

Key words: pharmacoheat readjustment, pharmacocold anesthesia, thermocontrasting tissues

Введение

Современная технология санирования операционного поля при вагините и фимозе включает протирание кожи и слизистых оболочек стерильными марлевыми салфетками, смоченными растворами антисептиков комнатной температуры, например раство-

ром 0,5% хлоргексидина, а технология местной анестезии представляет собой не визуализируемое инъекционное инфильтрирование подкожно-жировой клетчатки растворами местных анестетиков, например раствором 2% лидокаина гидрохлорида также при комнатной температуре. Такая подготовка к эпизиотомии и циркумцизии удовлетворяет задачам хирургического лечения вагинита и фимоза с минимальным воспалением складчатых тканей, но является недостаточной при существенном их гнойно-воспалительном инфильтрировании.

В то же время показано, что эффективность и безопасность применения местных антисептиков и анестетиков может быть повышена за счет придания им определенной температуры, щелочности и газированности [1]. В частности, гипо- и гипертермичность препаратов обеспечивают их визуализацию в инфракрасном спектре излучения, гипертермичность, гиперщелочность и гипергазированность активизирует пиолитическое, тромболитическое и санационное действие антисептических средства гипотермичность, гипощелочность и дегазированность оптимизирует локальное анестезирующее действие анестезирующих средств при лечении эмпиемы плевры и перитонита, а также при стирке белья, запачканного кровью [1,2,3,4,5, 6, 7,8,9]. При этом установлено, что наиболее выраженное пиолитическое, дегидратирующее и санационное действие оказывает нагретый до +42°C раствор 3% перекиси водорода, насыщенный гидрокарбонатом натрия [4, 10].

Однако указанные возможности оптимизации санационного и анестезиологического пособия не используются при хирургическом лечении вагинитов и фимозов, осложненных гнойно-воспалительным инфильтрированием тканей.

Целью исследования являлось изучение роли локальной гипо- и гипертермии для пиолиза, санации и анестезии операционного поля при гнойно-воспалительным вагините и фимозе.

Материалы и методы

Обследовано 10 пациентов с фимозами в возрасте от 19 до 49 лет, поступивших в период с января 2007 г. по июль 2010 г. в отделение анестезиологии и реанимации МУЗ «МСЧ № 3», и 10 пациенток с вагинитами в возрасте от 18 до 32 лет, поступивших в период с сентября 2008 г. по июль 2010 г. в отделение гинекологии и родильный дом МУЗ «ГКБ № 7» г. Ижевска. После разъяснения сути планируемых вмешательств каждый пациент предоставил информированное согласие в письменном виде, одобренное этическим комитетом лечебных учреждений.

В группе из 10 добровольцев-мужчин в возрасте от 19 до 55 лет и в группе из 10 добровольцев-женщин в возрасте от 20 до 33 лет исследованы возможности удаления жировых пятен с поверхности рук и внутренней поверхности бедер при обработке их раствором 0,5% хлоргексидина или раствором 0,5% хлоргек-

сидина, 4% гидрокарбоната натрия и 3% перекиси водорода при температуре +24 и +42°C. Жировые пятна создавались искусственно на выбранных участках поверхности тела путем стандартизированного смазывания их жиром с определенной вязкостью, липучестью, цветностью и температурой плавления [11].

В лабораторных условиях проведены опыты *in vitro* при комнатной температуре и при температуре тела человека с изолированными кусочками кожи и подкожно-жировой клетчатки передней брюшной стенки 5 забитых свиней и 5 трупов внезапно умерших взрослых женщин и мужчин. Кусочки кожи размерами 2х2 см и кусочки подкожно-жировой клетчатки размерами 2х2х2 см получали в убойном цехе мясокомбината сразу после забоя свиней и в бюро судебно-медицинской экспертизы города Ижевска, сразу после вскрытия трупов.

В условиях экспериментов на 10 бодрствующих поросятах производились подкожные инъекции растворов 0,25% новокаина, 2% лидокаина гидрохлорида и 0,9% натрия хлорида при различных температурных режимах препаратов. Исследованы особенности медикаментозного инфильтрирования подкожно-жировой клетчатки и возможности визуализации инфильтрата при подкожных инъекциях, произведенных в переднюю брюшную стенку, во внутреннюю поверхность бедер и наружные половые органы. Исследование динамики формирования и рассасывания подкожного медикаментозного инфильтрата проводилось в видимом и инфракрасном диапазонах спектра излучения с помощью тепловизора марки NEC TN91XX (Япония) с последующей обработкой информации при помощи программ Thermography Explorer и Image Processor [3]. Состояние тканей исследовалось через 5, 10, 15, 20, 30, 60 минут и через сутки после инъекции

Исследование микрофлоры соскобов кожи полового члена, слизистой оболочки вульвы и наружного отверстия уретры проводилось в соответствии с приказом МЗ СССР № 535 от 22.04.1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в лабораториях лечебно-профилактических учреждений».

Результаты и обсуждение

Показано, что эффективная и визуализированная санация кожи наружных половых органов, промежности, лобка и внутренней поверхности бедер перед эпизиотомией при вагините и перед циркумцизией при фимозе может быть достигнута многократным ее обтиранием марлевыми тампонами, смоченными горячим раствором антисептического средства с пиолитическим, дегидратирующим и моющим действием, проводимым вплоть «до чистого тампона» через 7 – 10 минут после орошения выбранной поверхности холодным спреем 10% лидокаина гидрохлорида.

Выяснено, что однократное нанесение спреями 10% лидокаина гидрохлорида на кожу полового чле-

на приводит к практически моментальному понижению ее температуры на $5 - 15^{\circ}\text{C}$ на период от 5 до 10 секунд, после чего температура кожи начинает постепенно повышаться, достигая через 4 – 6 минут исходных значений. При этом полная анестезия в обработанном участке кожи наступает через $7,1 \pm 2,7$ мин ($P \leq 0,05$, $n=5$). Показано, что однократное нанесение спрея 10% лидокаина гидрохлорида на поверхность открытой вульвы приводит к практически моментальному понижению ее температуры на $4 - 13^{\circ}\text{C}$ на период от 3 до 8 секунд, после чего температура поверхности слизистой оболочки начинает постепенно повышаться, достигая через 2 – 4 минуты исходных значений. При этом полная поверхностная анестезия в обработанном участке вульвы наступает через $7,7 \pm 2,9$ мин ($P \leq 0,05$, $n=5$).

Показано, что пациенты с фимозом, осложненным гнойным воспалением головки и листков крайней плоти, соглашались дать согласие на раскрытие головки полового члена через 7 - 10 минут после ее орошения спреем анестетика. При этом одноэтапное и быстрое раскрытие головки во всех случаях вызывало боль, поэтому для исключения боли раскрытие головки производили последовательно и прерывисто, в перерывах дополнительно орошая спреем 10% лидокаина гидрохлорида раскрываемые участки головки и внутренней поверхности листка крайней плоти. После полного открытия головки удаляли с помощью тампонов видимые на глаз частицы гнойных масс и смегмы, а затем осуществляли санирование всей поверхности полового члена, мошонки, лобка, промежности и внутренней поверхности бедер.

Нами проведен анализ состава спрея 10% лидокаина гидрохлорида и механизма его местного действия. Препарат содержит лидокаина гидрохлорид, ментол, этиловый спирт и пропиленгликоль. Установлено, что наличие лидокаина гидрохлорида в концентрации 10% обеспечивает раствору выраженную гиперосмотичность, которая придает препарату дополнительную антисептическую и дегидратирующую активность. В свою очередь, анестезирующая активность обусловлена, с одной стороны, специфическим фармакологическим влиянием, известным как медикаментозная местная анестезия, а с другой стороны, неспецифическим влиянием в виде физического охлаждения и холодовой анестезии, которая возникает, как правило, «по неведению».

Поэтому нанесение указанного спрея на кожу обеспечивает достижение поверхностной медикаментозной анестезии за счет наличия в его составе лидокаина гидрохлорида и ментола, обладающих способностью пропитывать собой кожу и угнетать в ней большинство чувствительных рецепторов, включая болевые рецепторы. Холодовая анестезия обеспечивается локальной гипотермией, возникающей автоматически за счет нанесения препарата без его подогревания до температуры тела поскольку по условиям хранения указанного спрея температура его не мо-

жет быть выше $+25^{\circ}\text{C}$, а наличие в нем легко испаряющихся жидкостей (этилового спирта и пропиленгликоля) дополнительно понижает температуру препарата за счет интенсивного испарения при образовании спрея.

Нами на добровольцах изучена эффективность отмытия кожи бедер от жировых пятен путем однократного обтирания ее марлевыми салфетками, смоченными раствором 0,5% хлоргексидина при температуре $+24^{\circ}\text{C}$ и $+42^{\circ}\text{C}$, и путем многократного многократного обтирания вплоть «до чистого тампона» марлевыми тампонами, смоченными раствором 0,5% хлоргексидина, 4% натрия гидрокарбоната и 3% перекиси водорода, нагретым до температуры $+42^{\circ}\text{C}$. Показало, что обтирание кожи марлевой салфеткой, смоченной раствором 0,5% хлоргексидина при температуре $+24^{\circ}\text{C}$ и $+42^{\circ}\text{C}$, обеспечивает удаление жировых пятен соответственно за 47 ± 10 и 29 ± 7 с ($P \leq 0,05$, $n = 10$). Обтирание кожи, запачканной жировыми пятнами, марлевыми тампонами, смоченными водным раствором 0,5% хлоргексидина, 4% натрия гидрокарбоната и 3% перекиси водорода при $+24^{\circ}\text{C}$ и $+42^{\circ}\text{C}$ обеспечивает удаление пятен за 9 ± 1 и $3 \pm 0,5$ с ($P \leq 0,05$, $n = 10$) (соответственно).

В опытах с изолированными кусочками подкожного жира и с топленным свиным салом показано, что при температуре $+42^{\circ}\text{C}$ свиной жир представляет собой бесцветную прозрачную жидкость с текучими свойствами, а при температуре $+24^{\circ}\text{C}$ он представляет собой твердое вещество белого цвета, лишенное текучих свойств. Проведенное в лабораторных условиях определение кислотности растворов антисептиков показало, что раствор 0,5% хлоргексидина имеет показатель pH в диапазоне от 5,3 до 6,5, то есть является кислым, а раствор, содержащий 0,5% хлоргексидина, 4% натрия гидрокарбоната и 3% перекиси водорода, имеет pH около 8,5, то есть является щелочным.

Изучено физическое состояние густого гноя, полученного при открывании головки полового члена при фимозе, которое показало, что помещение сегмента гнойной массы кубической формы с размерами граней около 2-х мм в раствор 0,5% хлоргексидина при температуре $+24^{\circ}\text{C}$ не вызывает его растворение за 10 минут наблюдения. В то же время, помещение такого же сегмента гноя в раствор 4% натрия гидрокарбоната, 3% перекиси водорода и 0,5% хлоргексидина при температуре $+42^{\circ}\text{C}$ ведет к полному его растворению за $3,5 \pm 0,5$ с ($P \leq 0,05$, $n = 10$).

Проведенное нами исследование качественного состава микрофлоры кожи внутреннего листка крайней плоти, головки полового члена, поверхности вульвы и наружного отверстия уретры у пациентов с фимозом и вагинитом, осложненным гнойным воспалением, показало следующее. При вагините и фимозе после санации наружных половых органов, проведенной по традиционной технологии с применением раствора 0,5% хлоргексидина при $+24^{\circ}\text{C}$, бактериальный анализ соскобов выявил наличие грамположи-

тельных кокков, грамотрицательных палочек и почкующихся бактерий III и IV степени роста у каждой пациентки при вагините и у каждого пациента при фимозе. После санации, проведенной протиранием кожи тампонами, смоченными нагретым до $+42^{\circ}\text{C}$ раствором 0,5% хлоргексидина, 4% натрия гидрокарбоната и 3% перекиси водорода, «до чистого тампона», бактериальный анализ соскобов с поверхности наружных половых органов мужчин и женщин при фимозе и вагините (соответственно) не выявил их микробного обсеменения.

Следовательно, охлаждение и закисление препятствуют, а нагревание и защелачивание способствуют размягчению жира и густого гноя. Поэтому протирание кожи нагретым до $+42^{\circ}\text{C}$ раствором, содержащим 4% натрия гидрокарбоната, 3% перекиси водорода и 0,5% хлоргексидина, представляет собой эффективное санационное пособие.

Таким образом, раствор 4% натрия гидрокарбоната, 3% перекиси водорода и 0,5% хлоргексидина при температуре $+42^{\circ}\text{C}$ обладает выраженной пиолитической и санационной активностью, обеспечивающей при обтирании «грязной» поверхности вплоть до «чистого тампона» надежность удаления гноя, кожного жира и пота, зараженных микроорганизмами.

Исследование в инфракрасном диапазоне спектра излучения наружных половых органов при подкожных инъекциях холодных и теплых растворов 2% лидокаина гидрохлорида, показало следующее. Внутрикожные и подкожные инъекции раствора при температуре $+36 - +37^{\circ}\text{C}$ остаются невидимыми на глаз и с помощью тепловизора, а инъекции раствора при температуре $+18 - +20^{\circ}\text{C}$ становятся видимыми с помощью тепловизора за счет охлаждения медикаментозного инфильтрата и термоконтрастирования тканей. Установлено, что подкожные инъекции охла-

жденного до $+18 - +20^{\circ}\text{C}$ раствора местного анестетика, производимые в теплый половой член и в теплую вульву входа во влагалище под контролем тепловизора, позволяют формировать медикаментозный инфильтрат в «нужном месте», «нужной формы» и «нужных размеров». В частности, при двухсторонних боковых инъекциях холодных растворов в половой член, производимых под контролем тепловизора, удастся формировать один общий «холодный» подкожный медикаментозный инфильтрат за счет управляемого слияния двух инфильтратов на спинке полового члена без инъекционных проколов сосудисто-нервного пучка, расположенного по средней линии спинки, обеспечивая при этом безопасную и эффективную проводниковую анестезию для циркумцизии. Подобные же инъекции холодного раствора местного анестетика в ткань вульвы, производимые под контролем тепловизора при врезании головки во время родов, обеспечивают высокую эффективность и безопасность эпизиотомии за счет точности определения области медикаментозной инфильтрации и анестезии.

Выводы

Следовательно, тепловизорный мониторинг «географии» локальной температуры паховой области при протирании ее теплыми растворами антисептиков, а также при орошении ее и подкожном инфильтровании клетчатки холодными растворами местных анестетиков обеспечивает визуализацию обработанных медикаментами тканей за счет отличия их температуры от температуры интактных тканей. Указанный способ визуализации тканей за счет изменения их температуры в инфракрасном спектре излучения с помощью тепловизора получил название термоконтрастирования [11,12,13]. ■

Литература:

1. Ураков А.Л., Стрелков Н.С., Липанов А.М. и соавт. Бином Ньютона как «формула» развития медицинской фармакологии. Ижевск: Изд-во Института прикладной механики Уральского отделения РАН. 2007; 192 с.
2. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Забокрицкий Н.А. и соавт. Прижизненная тепловизорная визуализация и морфометрия термоконтрастированных медикаментозных инфильтратов Морфологические ведомости 2009; № 3–4: 135–137.
3. Мальчиков А.Я., Ураков А.Л., Касаткин А.А. и соавт. Тепловизорная визуализация лекарственных препаратов и инфильтрированных ими тканей при инъекциях Вестник РУДН. Серия Медицина 2009; № 4: 138–141.
4. Уракова Н.А., Ураков А.Л., Михайлова Н.А. и соавт. Нагретый до 42°C и насыщенный натрием гидрокарбонатом раствор 3% перекиси водорода – лидер по разжижению густого и липкого гноя Медицинская помощь; 2009; № 1:46–48.
5. Дементьев В.Б., Ураков А.Л., Уракова Н.А. и соавт. Особности эрозии патологического биологического агента при его вспенивании, нагревании и защелачивании. Химическая физика и мезоскопия 2009; №2: 229– 234.
6. Гипергазированное и гиперосмотическое антисептическое средство [Текст]: пат. 2331441 Рос. Федерация: МПК7 А61L 2/16, А61L 2/20, А61P 17/02 / Черешнев В.А., Стрелков Н.С., Ураков А.Л. и соавт. заявитель и патентообладатель Институт прикладной механики. – № 2006147055; заявл. 27.12.2006; опубл. 20.08.2008. Бюл. № 23.
7. Способ перитонеального диализа газированным раствором [Текст]: пат. 2336833 Рос. Федерация: МПК7 А61В 17/00, А61М 25/01 / Черешнев В.А., Стрелков Н.С., Ураков А.Л. и соавт. заявитель и патентообладатель Уракова Наталья Александровна. – № 2006145008; заявл. 18.12.2006; опубл. 27.10.2008. Бюл. № 30.
8. Способ экспресс-удаления пятен крови с одежды. [Текст]: пат. 2371532 Рос. Федерация: МПК7 D06L 3/16, C11D 7/54, C11D 3/37 / Решетников А.П., Ураков А.Л., Уракова Н.А. и соавт. заявитель и па-

- тентообладатель Институт прикладной механики Ур. О. РАН. – № 2008133838; заявл. 18.08.2008; опубл. 27.10.2009. Бюл. № 30.
9. Средство для разжижения густого и липкого гноя [Текст]: пат. 2360685 Рос. Федерация: МПК7 АК 33/00, А61К 33/10, А61К 33/40 / Ураков А.Л., Уракова Н.А., Черешнев В.А. и соавт. заявитель и патентообладатель Институт прикладной механики УрО РАН. – №2007148777; заявл. 25.12.2007; опубл. 10.07.2009. Бюл. № 30.
10. Уракова Н.А., Ураков А.Л., Толстолуцкий А.Ю. и соавт. Повышение эффективности санации гнойных полостей при нагревании и зашлачивании растворов Медицинский вестник Башкортостана 2008; № 2: 74–76.
11. А.А.Касаткин, А.Л.Ураков, Р.И.Таджиев. Фармакотепловая санация и фармакохолодовая анестезия как составные части технологии обрезания крайней плоти. Эфферентная терапия. 2010; №1 – 2: 97 – 100.
12. Способ обрезания крайней плоти [Текст]: пат.2394502 Рос. Федерация: МПК7 А 61 В 17/00/ Ураков А.Л., Таджиев Р.И., Халимов А.Э. заявитель и патентообладатель Таджиев Рустам Ишманович. – № 2009113118; заявл. 07.04.09; опубл. 20.07.2010. Бюл. № 20.
13. Способ визуализации подкожных вен в инфракрасном диапазоне спектра излучения по А.А.Касаткину. [Текст]: пат.2389429 Рос. Федерация: МПК7 А61В 5/01 / Ураков А.Л., Уракова Н.А., Уракова Т.В., Дементьев В.Б., Мальчиков А.Я., Решетников А.П., Соколова Н.В., Забокрицкий Н.А., Касаткин А.А., Шахов В.И., Сюткина Ю.С. заявитель и патентообладатель Уракова Наталья Александровна. – № 2009104255; заявл. 0.9.02.2009; опубл. 20.05.2010. Бюл. № 14.

Возможности коррекции тиреоидной дисфункции прерывистой гипобарической гипоксией

Васильева Н.А., врач-эндокринолог Ульяновского областного клинического госпиталя, г. Ульяновск; **Рузов В.И.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ГОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск; **Балыкин М.В.**, д.б.н., профессор кафедры физиологии патофизиологии ГОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск; **Васильева Е.В.**, к.б.н., врач-лаборант Ульяновского областного клинического госпиталя, г. Ульяновск

Correctability of thyroid dysfunction by intermittent hypobaric hypoxia

Vasiljeva N.A., Ruzov V.I., Balykin M.V., Vasiljeva E.V.

Резюме

Работа посвящена изучению влияния прерывистой гипобарической гипоксии на тиреоидную дисфункцию. Моделирование тиреоидной дисфункции путем перорального введения левотироксина натрия в дозе 50 мкг/кг массы тела животного сопровождается увеличением концентрации тиреоидных гормонов и снижением уровня ТТГ в крови, уменьшением кровоснабжения щитовидной железы и структурными изменениями, характерными для понижения её функциональной активности. Применение прерывистой гипобарической гипоксии сокращает сроки восстановления гормонального дисбаланса в системе гипофиз-щитовидная железа, структурно-функциональных и микрососудистых нарушений в щитовидной железе.

Ключевые слова: тиреоидная дисфункция, прерывистая гипобарическая гипоксия, левотироксин натрия

Summary

The work is devoted to studying the effect of intermittent hypobaric hypoxia on thyroid dysfunction. Simulation of thyroid dysfunction by oral introduction of levothyroxine sodium in a dose of 50 mg/kg body weight of the animal is accompanied by an increase in the concentration thyroid hormones and decreased levels of TSH in the blood, decrease blood supply to the thyroid gland and the structural changes, characteristic of reducing its functional activity. The use of intermittent hypobaric hypoxia reduces recovery time of hormonal imbalance in the pituitary gland-thyroid gland, structural, functional and microvascular disturbances in the thyroid gland.

Keywords: thyroid dysfunction, intermittent hypobaric hypoxia, levothyroxine sodium

Введение

Патология щитовидной железы (ЩЖ) до сих пор остается в категории актуальных медико-социальных проблем [1,2,3]. По данным ряда авторов частота её возникновения составляет от 35% до 50% в популяции [4,5,6]. Формирование тиреоидной дисфункции в виде синдрома гипо- или гипертиреоза происходит при воздействии различных эндогенных и экзогенных факторов [7,8,9,10,11,12,13,14]. По данным эпидемиологических исследований распространенность синдрома гипотиреоза составляет 4,6-9,5% в популяции и достигает 12-20% у женщин старше 70-ти лет, а частота гиперфункциональных нарушений составляет 0,5-3% в популяции [15,16,17,18].

В клинической практике для коррекции тиреоидной дисфункции, связанной с гипофункциональными состояниями или с целью супрессии при раке ЩЖ, используются тиреоидные гормоны, наиболее часто среди них - левотироксин натрия [19,20,21]. Его применение показало высокую эффективность для нормализации метаболических процессов и физиологических функций органов-мишеней [22,23]. При этом установлено, что высокие дозы препарата способны вызвать нарушение механизмов регуляции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и привести к изменению функции ЩЖ [24,25,26,27]. Известно, что дисфункция ЩЖ часто сопровождается нарушениями кровообращения, возникновением тканевой гипоксии, структурными нарушениями паренхимы органа, изменяющими гормонообразующую способность тирочитов [28,29,30,31], что предполагает проведение мониторинга оценки структурно-функционального состояния железы.

В последние десятилетия появились сведения о возможности использовать прерывистую гипоксию для коррекции функционального состояния эндокрин-

Ответственный за ведение переписки -
Васильева Н.А.,
432006, г. Ульяновск, ул. Абдукова 87-134,
контактный телефон 89603754279
e-mail: Vasiljeva.Nellya@yandex.ru

ных органов [32,33]. Показано, что сильные, кратковременные гипоксические стимулы повышают активность гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, улучшают кровоснабжение ЩЖ, способствуют регенерации её структур [34,35,36,37,38]. Положительное влияние прерывистой нормобарической гипоксии на гормональный статус отмечено при первичном гипотиреозе [39,40,41], при аутоиммунном тиреоидите [42]. Однако в литературе отсутствуют сведения о влиянии прерывистой гипобарической гипоксии на структурно-функциональные изменения щитовидной железы при тиреоидной дисфункции, вызванной введением левотироксина натрия.

Все вышеперечисленное предопределило *цель* исследования: обоснование целесообразности применения прерывистой гипобарической гипоксии для коррекции дисфункции щитовидной железы.

Материалы и методы

Для решения поставленной цели проведены четыре серии исследований на животных. Эксперименты выполнены на кроликах самцах породы «шиншилла» массой от 2,0 до 3,5 кг, находящихся в виварии ИМЭиФК УлГУ на стандартном питании. Проведены следующие серии исследования: I-я серия - интактные, здоровые животные (n=5), (контроль-I);

II-я серия – животные (n=20), которые подверглись воздействию прерывистой гипобарической гипоксии (ПГГ). ПГГ моделировалась путем разрежения воздуха в барокамере и снижением барометрического давления до 350-330 мм.рт.ст. по схеме: 5 минут снижение давления, 1 минута - пребывание в данных условиях, 5 минут повышение давления, 5 минут дыхание атмосферным воздухом в условиях нормоксии. Один сеанс гипобарической гипоксии включал в себя пять подобных циклов. Структурно-функциональные изменения ЩЖ оценивались на 7, 15 и 30 сутки воздействий.

В III-ей серии – у животных (n=25) тиреоидная дисфункция моделировалась скормливанием левотироксина натрия из расчета 50 мкг/кг массы тела животного ежедневно в течение 30 дней. После отмены препарата изучали структурно-функциональные изменения ЩЖ на 1, 7, 15, и 30-е сутки. Данные гормонов и морфометрии первых суток служили контролем-2 для экспериментальных животных.

IV-я серия - животные (n=20) с тиреоидной дисфункцией подвергались воздействию ПГГ с первого дня отмены левотироксина натрия. Гипоксия моделировалась по вышеуказанной схеме. Животные выводились из опыта на 7, 15, 30 сутки.

Для оценки функционального состояния гипофиз-ЩЖ в сыворотке крови определяли содержание гормонов: ТТГ, Т-3, Т-4 с помощью наборов «Тиронд ИФА» (фирма ЗАО «Алкор Био», г. Санкт-Петербург) [43].

Для оценки интраорганного кровеносного русла проводилась прижизненная инъекция водной взвеси чёрной туши [44]. После эфтаназии [45] образцы ЩЖ фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина с последующей обработкой по спиртам и заливкой в парафин с приготовлением окрашенных тушью и гистологических препаратов, на которых оценивали диаметр сосудов

(мкм), численную плотность функционирующих капилляров (мкм) и площадь их поперечных сечений (мкм²), диаметр фолликулов (мкм), площадь сечения фолликулов (мкм²), площадь сечения коллоида (мкм²), высоту тиреоидного эпителия (мкм), относительную площадь тиреоидного эпителия (%), относительную площадь коллоида (%) [46], индекс накопления коллоида (ИНК) и фолликулярно-коллоидный индекс (ФКИ). Морфометрию структур ЩЖ проводили с использованием программы компьютерной морфометрии ScreenMeter, микроскопа «Биолам». Гистостереометрию проводили путем использования 100-точечной сетки в окулярной насадке [47], окулярной линейки, окулярмикрометра МОВ x 15.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета Statistica 6.0 (StatSoft). Достоверность различий рассчитывали с применением t-теста для связанных случаев (анализ динамических изменений) и t-теста для несвязанных случаев (сравнение групп). Различия считали достоверными при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Для решения поставленной цели группу интактных животных подвергали действию ПГГ на протяжении 30-ти суток (табл.1). Результаты исследования показали увеличение уровня ТТГ в сыворотке крови во все сроки эксперимента, что свидетельствует о стимулирующем влиянии ПГГ на аденогипофиз. В ранние сроки эксперимента (до 15-ти суток) отмечается увеличение кровоснабжения ЩЖ (диаметра, численной плотности функционирующих капилляров), уменьшение размеров фолликулов и коллоида, который приобретает жидкую консистенцию, с появлением резорбционных вакуолей. В просвете фолликулов появляются слущенные клетки эпителия, тироциты приобретают призматическую форму, площадь их увеличивается. Эти изменения являются морфологическим критерием увеличения функции ЩЖ [46], что подтверждается увеличением Т-3 и Т-4 в сыворотке крови. С увеличением сроков адаптации к гипоксии (30-е сутки) наблюдались структурно-функциональные признаки нормализации активности ЩЖ: концентрация Т-3 и Т-4, кровоснабжение, морфометрические показатели возвращаются к контрольному уровню.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют об увеличении уровня тиреотропного гормона гипофиза во все сроки эксперимента и фазовом характере структурно-функциональных изменений ЩЖ.

В соответствии с целью исследования, моделирование тиреоидной дисфункции левотироксином натрия ежедневно на протяжении 30-ти суток сопровождалось увеличением содержания тиреоидных гормонов (ТТ) в циркулирующей крови и, согласно механизму «обратной связи», угнетением образования тиреотропного гормона гипофиза на 44,4% (p<0,05). Снижение стимулирующего эффекта ТТГ в крови приводит к значительным структурно-функциональным изменениям ЩЖ, которые характеризуются достоверным уменьшением численной плотности функционирующих капилляров на 32,4% (p<0,05), высоты тироцитов - на 45,9% (p<0,05) на фоне относительного увеличения диаметра фолликулов - на 8,7% (p<0,05),

**Таблица 1. Структурно-функциональные изменения ЩЖ
при действии прерывистой гипобарической гипоксии ($M \pm m$)**

Показатель	Интактные животные (n=5)	Сроки действия ПГГ (сутки)			
		3 (n=5)	7 (n=5)	15 (n=5)	30 (n=5)
Численная плотность функционирующих капилляров	134.28±4.22	149.76±4.35	158.62±3.14*	162.24±5.10*	143.53±5.49
Высота тироцитов (мкм)	5.60±0.07	6.34±0.11*	6.04±0.07*	5.71±0.08	5.64±0.12
Относительная площадь эпителия (%)	46.7±0.3	51.6±0.7*	50.4±0.6*	47.2±0.5	46.5±0.3
Диаметр фолликулов (мкм)	46.20±0.24	42.18±0.14*	42.52±0.18*	44.51±0.16*	46.06±0.19
Площадь сечения фолликулов (мкм ²)	1675.53±21.16	1396.63±26.12*	1419.24±22.21*	1555.20±16.15*	1665.4±24.11
Площадь сечения коллоида (мкм ²)	961.62±12.31	683.15±14.11*	727.38±16.13*	857.97±12.94*	949.57±14.08
Индекс накопления коллоида (ИНК)	4.12±0.05	3.33±0.09*	3.52±0.07*	3.90±0.08	4.08±0.06
Фолликулярно-коллоидный индекс (ФКИ)	1.32±0.03	1.88±0.05*	1.67±0.08*	1.40±0.08	1.21±0.04
Относительная площадь коллоида (%)	35.4±0.2	27.4±0.8*	30.2±0.7*	33.6±0.3*	36.9±0.5

Примечание: * - достоверное отличие от показателя контроля (K-I) ($p < 0,05$).

**Таблица 2. Структурно-функциональные изменения ЩЖ
у животных с тиреоидной дисфункцией в период ремиссии ($M \pm m$)**

Показатель	Интактные животные (K-I) (n=5)	Экспериментальные животные (K-II) (n=5)	Сроки ремиссии (сутки)			
			3 (n=5)	7 (n=5)	15 (n=5)	30 (n=5)
Численная плотность функционирующих капилляров	134.28±4.22	90.81±3.13 *	96.79±2.25*	103.26±3.34*	125.78±3.10 #	127.30±3.34 #
Высота тироцитов (мкм)	5.60±0.07	3.03±0.07*	3.55±0.09*	4.32±0.07*#	5.03±0.08*#	5.22±0.04*#
Относительная площадь эпителия(%)	46.7±0.3	37.8±0.2*	38.7±0.3*	39.5±0.6*	41.5±0.2*#	45.5±0.4#
Диаметр фолликулов (мкм)	46.20±0.24	54.21±0.22*	54.03±0.22*	52.62±0.34*	48.86±0.38*#	47.95±0.24*#
Площадь сечения фолликулов (мкм ²)	1675.53±21.16	2306.89±15.61*	2291.60±19.55*	2155.42±20.42*#	1874.03±17.80*#	1804.87±20.92*#
Площадь сечения коллоида (мкм ²)	961.62±12.31	1819.96±18.81*	1728.90±27.09*	1503.22±17.87*#	1181.77±18.97*#	1104.49±12.92*#
Индекс накопления коллоида (ИНК)	4.12±0.05	8.94±0.06*	7.60±0.39*#	6.06±0.28*#	4.86±0.39#	4.70±0.15*#
Фолликулярно-коллоидный индекс (ФКИ)	1.32±0.03	0.80±0.05*	0.84±0.05*	0.90±0.07*	0.96±0.03*	1.18±0.05#
Относительная площадь коллоида (%)	35.4±0.2	47.0±0.3*	46.2±0.5*	44.1±0.3*#	42.4±0.2*#	38.5±0.4*#

Примечание: * - достоверное отличие от показателя контроля (K-I) ($p < 0,05$);

- достоверное отличие от показателя исходного уровня экспериментальных животных (K-II) ($p < 0,05$).

площади их сечения - на 18,1% ($p < 0,05$), площади сечения коллоида - на 59,1% ($p < 0,05$) (табл.2). При этом структура ЩЖ представлена средними и крупными фолликулами с уплощенным эпителием, с увеличением интерфолликулярных перегородок за счет соединительной ткани.

Динамика спонтанного восстановления функциональных и структурных изменений ЩЖ оценивалась на 7,15, и 30-е сутки после отмены левотироксина натрия.

На 7-е сутки после отмены левотироксина натрия уровень ТТГ увеличился на 16,7% ($p < 0,05$) при снижении содержания Т-3 и Т-4 в циркулирующей крови на 7,8% и 17,2% ($p < 0,05$) соответственно, что, можно полагать, связано с процессом элиминации левотироксина натрия, период полувыведения которого на фоне гипертиреоза составляет 3-4 суток. Структурно-функциональные изменения железы в этот срок незначительны.

Динамика спонтанного восстановления гормонов на

15-30-е сутки характеризуется увеличением уровня ТТГ в сыворотке крови, однако содержание его на 30-е сутки ниже уровня интактных животных на 32,4% ($p < 0,05$), а содержание Т-3 в сыворотке крови выше - на 72,7% ($p < 0,05$), Т-4 - на 54,4% ($p < 0,05$). В этот срок кровоснабжение ЩЖ улучшается. Повышается высота тироцитов, свидетельствуя об увеличении функциональной активности ЩЖ. Доля кубических клеток существенно нарастает, сопровождаясь повышением относительной площади эпителия, которая на 30-е сутки приближается к данным у интактных животных. На 30-е сутки в ткани железы появляются пролиферирующие тироциты, характерные для активации пролиферативных процессов, что расценивается как основной механизм компенсации в железе [8,48]. Размеры фолликулов, площадь их сечения, относительная площадь коллоида уменьшаются, однако остаются выше контроля K-1 (табл.2).

Таблица 3. Структурно-функциональные изменения ЩЖ у животных с тиреоидной дисфункцией в период ремиссии при действии прерывистой гипобарической гипоксии ($M \pm m$)

Показатель	Интактные животные (К-I) (n=5)	Экспериментальные животные (К-II) (n=5)	Ремиссия, сроки действия ПГГ (сутки)			
			3 (n=5)	7 (n=5)	15 (n=5)	30 (n=5)
Численная плотность функционирующих капилляров	134.28±4.22	90.81±3.13 *	130.21±4.18#	155.27±2.55*#	145.53±2.98#	138.12±2.37#
Высота тироцитов (мкм)	5.60±0.07	3.03±0.07*	4.38±0.08*#	5.08±0.05*#	5.46±0.05#	5.46±0.07#
Относительная площадь эпителия (%)	46.7±0.3	37.8±0.2*	40.4±0.9*	42.5±0.3*#	45.1±0.5#	45.8±0.7#
Диаметр фолликулов (мкм)	46.20±0.24	54.21±0.22*	53.11±0.42*	51.57±0.31*#	47.64±0.26*#	46.14±0.32#
Площадь сечения фолликулов (мкм ²)	1675.53±21.16	2306.89±15.61*	2214.22±19.22*#	2087.68±18.67*#	1781.61±19.83*#	1671.19±19.14#
Площадь сечения коллоида (мкм ²)	961.62±12.31	1819.96±18.81*	1544.03±13.18*#	1346.11±16.45*#	1058.46±17.02*#	973.75±18.93#
Индекс накопления коллоида (ИНК)	4.12±0.05	8.94±0.06*	6.06±0.04*#	5.08±0.09*#	4.36±0.11#	4.27±0.11#
Фолликулярно-коллоидный индекс (ФКИ)	1.32±0.03	0.80±0.05*	0.90±0.04*	1.01±0.05*#	1.08±0.04*#	1.24±0.06#
Относительная площадь коллоида (%)	35.4±0.2	47.0±0.3*	45.1±0.7*	42.0±0.5*#	40.8±0.3*#	37.1±0.5*#

Примечание: * - достоверное отличие от показателя контроля (К-I) ($p < 0,05$);

- достоверное отличие от показателя исходного уровня экспериментальных животных (К-II) ($p < 0,05$).

Таким образом, совокупность морфологических признаков (увеличение численной плотности функционирующих капилляров, высоты тироцитов, относительной площади эпителия, уменьшение диаметра фолликулов, площади сечения фолликулов и коллоида), свидетельствует о процессах регенерации клеток фолликулярного эпителия к 30-м суткам, под влиянием повышенного содержания ТТГ.

Для оценки влияния ПГГ на структурно-функциональные изменения ЩЖ при тиреоидной дисфункции животные после отмены левотироксина натрия подвергались её воздействию.

На 7-е и 15-е сутки действия ПГГ структурно-функциональные изменения однонаправлены и обретают выраженный характер. В этот срок отмечается увеличение ТТГ с 22,9% ($p < 0,05$) до 66,6% ($p < 0,05$), выраженное в большей степени, чем в предыдущей серии эксперимента. В циркулирующей крови наблюдается более выраженное снижение ТГ: Т-3 – на 29,4% ($p < 0,05$), Т-4 – на 47,3% ($p < 0,05$). Это, по-видимому, сопряжено с активным метаболизмом синтетических гормонов, на фоне реактивного увеличения кровотока в печени, почках и самой ЩЖ [32,49].

Структура ЩЖ характеризовалась увеличением численной плотности функционирующих капилляров на 15,6% ($p < 0,05$), свидетельствуя о реактивном увеличении кровотока, и внесосудистыми изменениями (увеличением паравазальных и интерфолликулярных пространств), указывающими на увеличение сосудистой проницаемости [50].

Отмечается увеличение высоты тироцитов, относительной площади эпителия (табл.3). Достоверно уменьшается диаметр и площадь сечения фолликулов, относительная площадь коллоида достигает контрольного уровня. В фолликулах имеется большое количество резорбционных вакуолей, коллоид просвет-

лен, выявляется пролиферация фолликулярного эпителия, увеличение количества средних фолликулов на фоне уменьшения площади имеющихся.

На 30-е сутки положительная динамика структурно-функциональных процессов приобретает более выраженный характер, чем при спонтанном восстановлении функций ЩЖ. Содержание Т-3 в сыворотке крови на 13,6% ($p > 0,05$), Т-4 – на 7,5% ($p > 0,05$) выше, а уровень ТТГ на 9,3% ($p > 0,05$) – ниже уровня интактных животных.

Динамика сосудистых изменений характеризуется приближением численной плотности функционирующих капилляров к уровню здоровых животных, уменьшением размеров паравазальных и интерфолликулярных пространств. Высота тироцитов, диаметр фолликулов, площадь их сечения, площадь сечения коллоида приближаются к значениям здоровых животных. Сохраняется увеличение интерфолликулярных перегородок, преимущественно за счет соединительной ткани. Наличие в основном средних фолликулов с кубическими, цилиндрическими тироцитами, пролиферация фолликулярного эпителия указывает на повышение функции эпителиальных клеток и регенерацию структур ЩЖ, выраженных в большей степени, чем на фоне спонтанного восстановления.

Таким образом, ПГГ при тиреоидной дисфункции стимулирует процессы образования и секреции ТТГ и ТГ, приводит к выраженным реактивным изменениям микроциркуляторного русла и способствует процессам репарации и регенерации структур ЩЖ.

Выводы:

1. Спонтанное восстановление ЩЖ после отмены левотироксина натрия характеризуется улучшением кровоснабжения щитовидной железы на 15-е сутки, восстановлением функциональной активности ти-

роцитов на 30-е сутки эксперимента и отсутствием восстановления уровня тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона гипофиза на 30-е сутки.

2. Применение прерывистой гипобарической гипоксии после отмены левотироксина натрия сопровождается улучшением кровоснабжения щитовидной железы, которое характеризуется увеличением раз-

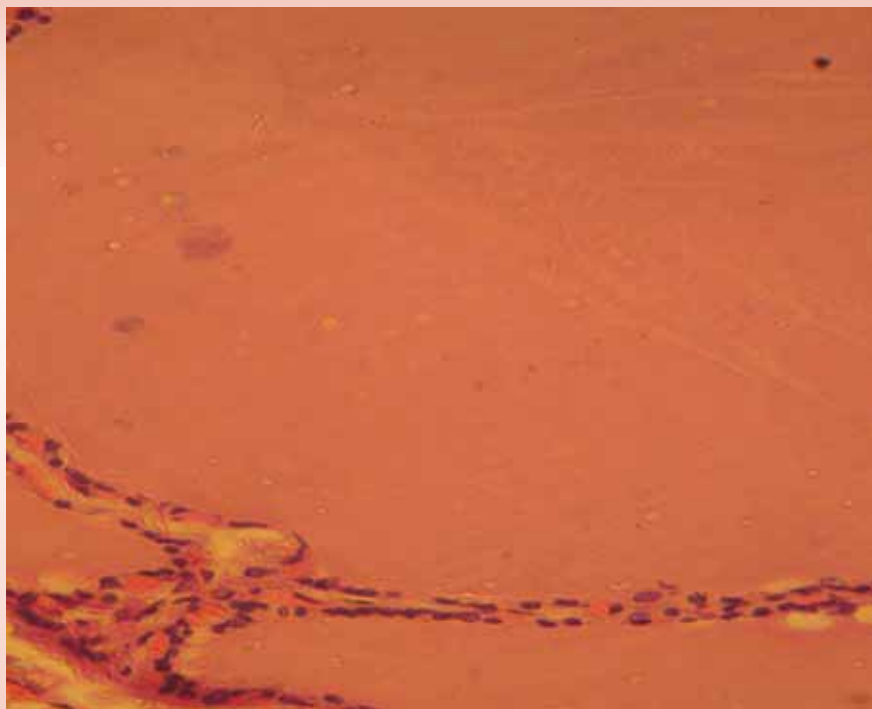
меров и численности функционирующих капилляров на 7-е сутки воздействия, восстановлением функциональной активности тироцитов, о чем свидетельствует нормализация высоты и относительной площади тиреоидного эпителия на 15-е сутки эксперимента, и восстановлением уровня тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона гипофиза на 30-е сутки. ■

Литература:

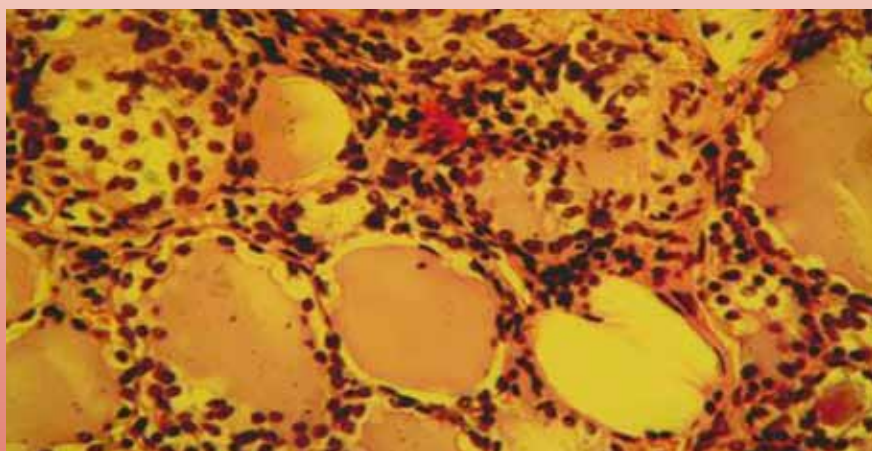
1. Ветшев М.С., Мамаева С.К. Прогностические факторы хирургического лечения диффузного токсического зоба. Хирургия 2006; 2: 63-68.
2. Miao J., Zhao Y.J., Wang S. Prognostic factors in the relapse of Graves disease. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 2008; 47 (3): 185-188
3. Muixi L., Alvarez I., Jaraquemada D. Peptides presented in vivo by HLA-DR in thyroid autoimmunity. Adv Immunol 2008; 99: 165-209.
4. Шилин Д.Е. Роль йодной профилактики в комплексной реабилитации часто болеющих детей. Врач 2007; 10: 8-13.
5. Delange F.M. et al. Iodine deficiency in the world: where do we stand at the turn of the century. Thyroid 2001; 11: 4373-447.
6. WHO, UNICEF, ICCIDD Assessment of Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. Geneva 2001; 1-107.
7. Свириденко Н.Ю. Гипотиреоз: диагностика, принципы заместительной терапии. Русский медицинский журнал 2006; 26: 1911-1916.
8. Бородулин Д.В. Морфометрические показатели изменений щитовидной железы при смерти от токсикотермического воздействия и травматических повреждений. Морфологические ведомости 2007; 4: 291-293.
9. Полякова Л.В. Структурно-функциональные изменения щитовидной железы как компонент хронического эндотоксикоза. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2007; 12: 707-711.
10. Дедов И.И. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита. Врач 2008; 10: 51-57.
11. Sawka A.M. Does a combination regimen of thyroxine and triiodothyronine improve depressive symptoms better than N-4 alone in patients with hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 4551-55.
12. Vita R. A patient with stress-related onset and exacerbations of Graves disease. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2009; 5 (1): 55-61.
13. Vos X., Smit N., Endert E. Age and stress as determinants of the severity of hyperthyroidism caused by Graves disease in newly diagnosed patients. Eur J Endocrinol 2008; 21 (10): 47-52.
14. Walsh J.P. Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality of life results of a double-blind, randomized clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 2624-30.
15. Дедов И.И. Диагностика и лечение узлового зоба. Петрозаводск: ИнтелТек; 2003.
16. Петунина Н.А. Субклинический гипотиреоз: подходы к диагностике и лечению. Трудный пациент. 2006; 2 (4): 1-7.
17. Абрамова Н.А. Консервативное лечение болезни Грейвса: принципы, маркеры рецидива и ремиссии. Проблемы эндокринологии 2005; 6: 44-49.
18. Мазурина, Н.В. Алгоритмы обследования и лечения пациентов в эндокринологии. М: Медицина; 2008.
19. Трошина Е.А. Современные стандарты эпидемиологических исследований в тиреологии. Алгоритмы обследования и лечения пациентов в эндокринологии. М: Медицина; 2008.
20. Фадеев В.В., Моргунова Т.Б. Сравнительный анализ потребления препаратов тиреоидных гормонов в России и в странах Европы. Клиническая и экспериментальная тиреология 2009; 1: 20-26.
21. Saravanan P., Chau F., Roberts N. et al. Psychological well-being in patients on adequate doses of L-thyroxine. Clin Endocrinol 2002; 57: 577-585.
22. Дедов И.И. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы. Проблемы эндокринологии 2002; 2: 6-13.
23. Бузиахвили И.И. Лечение токсического зоба. Врач 2005; 3: 32-35.
24. Гилман А.Г. Клиническая фармакология. М: Практика; 2006.
25. Петунина Н.А. Гипотиреоз. Русский медицинский журнал 2007; 2: 89-93.
26. Alfadda A. Treatment of Graves hyperthyroidism-prognostic factor outcome. Saud Med J 2007; 28 (2): 225-230.
27. Brand O. et al. Association of the thyroid stimulating hormone receptor gene (TSHR) with Graves disease. Hum Mol Genet 2009; 25 (2): 654-659.
28. Скурданова И.М. Гормоны щитовидной железы: пособие для врачей. Кольцово: ЗАО «Вектор-Бест»; 2006.
29. Мавраева М.А. Характеристика функциональной морфологии и гормонального гомеостаза щитовидной железы у крыс, после курсового воздействия йодбромных ванн санатория «Каспий». Современный наукоёмкие технологии 2007; 7: 54.
30. Федотов Ю.Н., Воробьев С.Л., Черников Р.А., Тимофеева Н.И., Семенов А.А., Слепцов И.В., Бубнов А.Н., Чинчук И.К. Тонкоигольная аспирационная биопсия в диагностике заболеваний щитовидной железы. Корреляция между заключением цитолога и гистолога, технические аспекты. Клиническая и экспериментальная тиреология 2009; 5 (4): 28-33.
31. Цуркан А.Ю., Ванушко В.Э., Бельцевич Д.Г. Спорные вопросы хирургического лечения болезни Грейвса. Клиническая и экспериментальная тиреология 2009; 5 (4): 15-24.
32. Зеркалова Ю.Ф., Тарарак Т.Я., Балыкин М.В., Астахов О.Б., Газарян В.Л. Динамика влияния гипоксии на морфофункциональное состояние щитовидной железы при экспериментальном гипотиреозе. Архив патологии 2006; 68 (6): 32-33.
33. Васильева Е.В. Влияние прерывистой гипобарической гипоксии на морфофункциональные изменения щитовидной железы. Вестник Тверского государственного университета 2008; 20: 8-13.
34. Тарарак Т.Я. К вопросу об адаптивных перестройках эндокринных желез при действии факторов высоко-

- горья. Бишкек: Мектеп; 1993.
35. Калюжный И.Т. Эндокринные механизмы горноклиматической адаптации. Бишкек: Мектеп; 1996.
36. Калюжная Л.И. Аденогипофиз, щитовидная железа и надпочечники в механизмах адаптации организма к условиям высокогорья. Адабият 1997; 11-14.
37. Калюжная Л.И. Эндокринные механизмы адаптации организма к условиям гипоксии высокогорья. Гипоксия. Адаптация. Патогенез. Клиника. СПб 2000: 235-265.
38. Арсланбекова А. Ч. Состояние микроциркуляторной гемодинамики после комплексного лечения с использованием интервальной гипокситерапии первичного гипотиреоза. Уральский мед. журнал 2007; 12.
39. Закусило М.П. Возможность коррекции гормонального состояния организма девушек методом гипоксической тренировки. Вестник РАМН 1997; 5: 38-41.
40. Абазова З.Х. Изменение содержания тиреоидных гормонов в крови при снижении парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе у здоровых лиц и больных гипотиреозом. Автоматизированный анализ гипоксических состояний. Нальчик 2003; 26-35.
41. Радзиевская М.П. Механизмы эффективности адаптации к гипоксии при первичном пострадиационном гипотиреозе. Автоматизированный анализ гипоксических состояний. Нальчик 2003; 204-209.
42. Черкесова А.А. Показатели иммунологической реактивности организма больных аутоиммунным тиреоидитом и их изменения после курса интервальной гипоксической тренировки. Автоматизированный анализ гипоксических состояний. Нальчик 2003; 291-295.
43. Калашникова С.А. Структурно-функциональные изменения щитовидной железы как компонент хронического эндотоксикоза. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2007; 12: 707-711.
44. Балыкин М.В. Кислотно-основное состояние крови и регуляция сродства гемоглобина к кислороду у собак при максимальной физической нагрузке. Кислотно-основной гомеостаз: физиология, биохимия, клиника. Сыктывкар 1994; 33-37.
45. Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных. Приказ Минвуза от 13.11.1984 г. № 724.
46. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. СПб: СОТИС; 2002.
47. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М: Медицина; 1990.
48. Cody V. Thyroid hormone structure and function. N.Y. Lippincott Williams & Wilkins 2000; 196-201.
49. Балыкин М. В. Минутный объем кровообращения и его органное распределение при мышечной деятельности в горах. Физиология мышечной деятельности. М: Физкультура, образование и наука 2000; 113-115.
50. Иванов К.П. Основы энергетики организма: биологическое окисление и его обеспечение кислородом. Петербург: Наука; 1993.

**Возможности коррекции тиреоидной дисфункции
прерывистой гипобарической гипоксией**
Васильева Н.А., Рузов В.И., Балыкин М.В., Васильева Е.В.



**Иллюстрация 1. Морфологическая картина ЩЖ после отмены левотироксина натрия.
Окр. гематоксилином и эозином x 400**



**Иллюстрация 2. Морфологическая картина ЩЖ на 15-е сутки действия ПГГ.
Окр. пикрофуксином x 400**

Тренинг для врачей

СОДЕРЖАНИЕ ТРЕНИНГА

- Психологические аспекты продажи медицинских услуг.
- Психологические барьеры медицинского персонала в ценовых переговорах. Преодоление этих барьеров.
- Эффективное поведение и аргументы в ответ на слова: «Почему так дорого?!!!».
- Главная разница понятий «пациент» и «клиент».
- Смена контекста: не только «больной, которому я должен помочь», но и «клиент, который должен платить».
- «Медицинский работник» и «Менеджер по продаже медицинских услуг» – ролевой тренинг.
- Как не выглядеть в глазах пациента «грабителем», который хочет «развести» на максимальную сумму.

РЕЗУЛЬТАТ

- Преодоление внутренних барьеров медработников при оказании платных услуг.
- Формирование клиент-ориентированного подхода и сервисной коммуникации мед.персонала.
- Перестройка системы ценностей сотрудников и ориентация их на современную коммерческую медицину.
- Приобретение навыков грамотной продажи медицинских услуг.
- Появление возможностей для самореализации врача на своем рабочем месте.
- Повышение лояльности медицинского персонала медицинского учреждения.
- Формирование потока постоянных пациентов.
- Увеличение притока денег в ЛПУ!

Информация по телефонам:
+7 (343)328-1-238, +79-222-089-639,
на сайте: www.myachina.ru,
и по адресу: urmj@newhospital.ru